

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1970

N° _____

215

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

MASLIAH Raphaël

Né le 31 Août 1944, à Paris XVIIIème

Présentée et soutenue publiquement le

ACIDOSE LACTIQUE ET HYPERLACTACIDEMIE

A propos de dix observations personnelles

Président : M. DEPARIS - Professeur

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1970

N° _____

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

MASLIAH Raphaël

Né le 31 Août 1944, à Paris XVIIIème

Présentée et soutenue publiquement le

ACIDOSE LACTIQUE ET HYPERLACTACIDEMIE

A propos de dix observations personnelles

Président : M. DEPARIS - Professeur

UNIVERSITY OF MONTREAL

THESE

DOCTORAT EN MEDICINE

Diplôme de



A MES PARENTS

en témoignage de mon immense affection
et de ma reconnaissance infinie.

A MA FIANCEE

avec mon affection profonde et inalté-
rable.

A MA FAMILLE DISPARUE

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur Maurice DEPARIS

Professeur de Clinique Médicale de la
Faculté de Médecine de Paris.
Médecin de l'Hôpital de Bicêtre

qui m'a fait le très grand honneur de bien vouloir
présider cette thèse, et de me confier ses obser-
vations.

En témoignage de ma respectueuse admiration et de
ma profonde gratitude.

A Mon Maître le Docteur AUZEPY

qui m'a inspiré le sujet de cette thèse
m'en a fourni les éléments et m'a guidé
dans mon travail

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage
de mon entière reconnaissance et de mon pro-
fond respect.

A Monsieur le Professeur G. MANIGAND

dont l'enseignement en Médecine Interne
dans le service du Professeur DEPARIS
reste pour moi inoubliable.

En témoignage de ma profonde admiration.

A mes Maîtres d'Externat

le Professeur F. POILLEUX

le Professeur A. LEMAIRE

le Docteur A. LAFFITE

Qu'ils trouvent ici l'assurance de mon fidèle
attachement.

A Monsieur le Docteur M. PETROVER

Ancien Chef de Clinique Assistant des Hôpitaux

Qui m'a fait et me fait encore bénéficiaire de son
savoir et de son expérience.

Qu'il en soit ici très vivement remercié.

I N T R O D U C T I O N

De description relativement récente, puisque les premières observations d'HUCKABEE et de WATERS sur ce sujet, furent publiées en 1961, l'acidose lactique réalise une perturbation particulière de l'équilibre acide-base, avec remplacement dans la colonne des anions des bicarbonates par des lactates.

Elle réalise en général une acidose métabolique sévère avec abaissement du pH et de la réserve alcaline, et DEROT, qui en France l'a étudié plus particulièrement, en donne la définition suivante :

"Acidose métabolique sévère, attestée cliniquement par une respiration de KUSSMAUL, biologiquement par un abaissement du pH et des bicarbonates, non justifiée par l'une des causes habituelles d'acidose métabolique".

La définition de TRANQUADA complète celle de DEROT, puisqu'elle introduit une notion quantitative ; en effet, pour ce dernier on ne doit parler d'acidose lactique que lorsque le lactate sanguin atteint ou dépasse 7 mEq/litre.

Cependant le terme d'ACIDOSE lactique a pu paraître excessif à certains auteurs, car une augmentation du taux d'acide lactique dans le sang peut s'accompagner d'un pH normal, voire même quelquefois alcalin, comme nous le reverrons

plus tard, c'est pourquoi il semble préférable de parler d'hyperlactacidémie et de préciser si cette anomalie s'accompagne ou non d'une acidose. D'ailleurs ces compensations plus ou moins importantes et plus ou moins efficaces de l'acidose rendent compte, au cours des états d'acidose lactique, de l'absence de relation entre l'importance de la baisse du pH et le taux d'acide lactique.

A l'occasion de dix cas personnels qui illustrent les différents cadres étiologiques de l'acidose lactique, et d'une revue de la littérature, ce présent travail se propose d'une part d'essayer de synthétiser et de grouper les notions actuelles sur les états d'hyperlactacidémie, et d'autre part de mieux faire connaître ce syndrome encore pratiquement inconnu il y a dix ans, et par là même essayer d'en favoriser un diagnostic précoce dans les circonstances cliniques les plus variées, nécessité absolue pour espérer en améliorer le pronostic par l'application d'une thérapeutique adaptée aux circonstances.

Ces dix cas personnels d'hyperlactacidémie supérieure à 300 mg/l représentent le recrutement de six mois du service de Réanimation de l'hôpital de Bicêtre. De nombreux dosages ont été effectués au cours des six derniers mois devant chaque acidose importante (pH inférieur à 7,25) et chaque fois qu'il était permis de suspecter une acidose lactique, mais si l'on respecte la définition de TRANQUADA, parmi ces dix observations, on ne retrouve que cinq acidoses lactiques vraies, un cas limite avec un taux de lactates de 6,77 mEq/l, enfin les quatre autres observations ont été choisies un peu arbitrairement pour illustrer les chapitres physiopathologiques de l'hyperlactacidémie. C'est dire l'extrême rareté de ce syndrome. En six mois

le recrutement du Service de Réanimation de l'hôpital de Bicêtre a été de plus de 250 malades, aussi variés que les comas diabétiques graves, les insuffisances respiratoires aiguës, les infarctus du myocarde, la réanimation post-opératoire ces cinq cas d'acidose lactique vraie représentent donc environ 1 % des malades justiciables d'une réanimation en service spécialisé ; ce chiffre paraît cependant légèrement inférieur à ceux observés en France par DEROT ou dans le service de réanimation de l'hôpital Claude-Bernard. DEROT retrouve quatre acidoses lactiques sur 179 cas d'acidose métabolique grave ; LISSAC et AMSTUTZ sur 200 malades hospitalisés de février 1965 à juin 1966 dans le service de réanimation de l'hôpital Claude-Bernard retrouvent 4 cas d'acidose lactique vraie, avec en plus 11 autres cas ayant une lactacidémie entre 4,5 et 6,9 mEq/litre.

P L A N

	Pages
1/ INTRODUCTION	1
2/ TECHNIQUES DE DOSAGE - RESULTATS NORMAUX - RESULTATS PATHOLOGIQUES	5
3/ METABOLISME DE L'ACIDE LACTIQUE - PHYSIOPATHO- LOGIE DE L'ACIDOSE LACTIQUE	9-12
4/ CIRCONSTANCES CLINIQUES DES HYPERLACTACIDEMIES ..	14
5/ ANALYSE DE 6 CAS PERSONNELS D'ACIDOSE LACTIQUE ..	18
6/ ANALYSE DE 4 CAS PERSONNELS D'HYPERLACTACIDEMIE .	18
7/ COMMENTAIRES - TABLEAU CLINIQUE DES HYPERLACTA- CIDEMIES	60
8/ TABLEAU BIOLOGIQUE DES HYPERLACTACIDEMIES	86
9/ DONNEES GENERALES ET CONCLUSION	101-106
10/ BIBLIOGRAPHIE	107

TECHNIQUES DE DOSAGE
RESULTATS NORMAUX
RESULTATS PATHOLOGIQUES

CONDITIONS DE PRELEVEMENT ET METHODE DE DOSAGE

Le malade étant au repos au lit, le sang est prélevé par ponction de l'artère fémorale au niveau du triangle de SCARPA. Le sang est collecté sur héparine sèche dans un tube qui est plongé dans la glace et transporté au laboratoire dans les cinq minutes qui suivent. Le sang est ensuite déféqué à l'acide perchlorique et centrifugé. L'acide lactique est dosé par la méthode enzymatique de PFEIDERER (laboratoire de chimie biologique de l'hôpital de Bicêtre, Drs LAUMONNIER et LELUC). Chez tous ces malades, le dosage de l'acide lactique a été couplé à celui de l'acide pyruvique, lui aussi dosé par la méthode enzymatique.

PRINCIPE DE LA METHODE DE DOSAGE

Le principe est basé sur la réaction suivante :



Cette réaction est catalysée par la lacticodèshydrogénase. La transformation d'acide lactique en acide pyruvique est complète

en opérant avec un excès de NAD, le NADH formé est alors proportionnel à la quantité d'acide lactique présent. On mesure la quantité de NADH formé par absorption en lumière ultra-violette.

Cette méthode de dosage enzymatique de PFEIDERER est celle utilisée à l'hôpital de Bicêtre, mais il existe d'autres méthodes :

- la méthode colorimétrique de BARKER et SUMMERSON consiste à transformer l'acide lactique en acétaldéhyde, qui avec le para-hydrophénol donne une réaction colorée spécifique ; cette méthode est peu sensible et infidèle ;

- la méthode chromatographique, sur l'acide silicique, est techniquement complexe, mais reste une méthode de référence.

RESULTATS NORMAUX

Par la méthode enzymatique, utilisée par la plupart des auteurs et considérée comme suffisamment précise, les résultats normaux oscillent entre 100 et 160 mg/l, soit entre 1,1 et 1,7 mEq/l.

MATERIEL D'ETUDE

Les dix cas personnels se répartissent comme suit :

Age Sexe	Diagnostic	Lactates	Evolution
F 54	Surveillance post-opératoire	700 mg/l	sortie après 15 jours
H 55	Coma diabétique	610	dcd en 18 heures
H 65	Poussée d'IRA	730	dcd en 12 heures
F 38	Embolie gazeuse	1060	guérie en 72 heures
H 60	IRA	1050	sorti après 8 jours
H 39	Hépatite aigue	1412	dcd en 6 heures
H 69	Coma chez un IRC	300	dcd en 72 heures
H 66	Défaillance cardio-resp.	410	dcd en 12 heures
H 73	Coma après arrêt respiratoire.	515	dcd en 48 heures
H 69	Cirrhose	300	dcd (coma hépatique)

soit deux femmes pour huit hommes, alors que TRANQUADA retrouve dans sa statistique de 46 cas, 29 femmes pour 17 hommes. Si l'on considère uniquement les six cas d'acidose lactique grave avec un taux de lactates supérieur à 600 mg/l, trois des malades sont morts dans les délais les plus brefs, le premier 18 heures après son admission, malgré une réanimation intensive, le second moins de six heures après le prélèvement avant que l'on ait pu commencer la thérapeutique, le troisième en quelques heures au cours d'une nécrose cellulaire hépatique massive. Par contre les trois autres ont eu une issue favorable puisqu'ils sont sortis respectivement 15 jours pour le premier, 8 pour le second et moins de 4 jours pour le troisième, après leur épisode d'hyperlactacidémie, délais au terme desquels le taux d'acide lactique était revenu à la normale. TRANQUADA compte 39 décès sur 46 cas, DEROT en 1969 publie quatre observations chez des diabétiques qu'il a perdu tous les quatre, AZERAD enfin publie, également en 1969, sept observations qui ont eu toutes les sept une évolution fatale ; ceci tend à démontrer le caractère gravissime de cette affection.

Avant d'aborder les cas cliniques, il convient de situer l'acide lactique et l'acide pyruvique, avec lequel il est en équilibre constant, dans les chaînes de réaction chimiques de l'organisme. Il faut donc commencer par explorer le métabolisme de l'acide lactique, ce qui nous conduira tout naturellement à examiner ensuite les mécanismes physiopathologiques de l'acidose lactique.

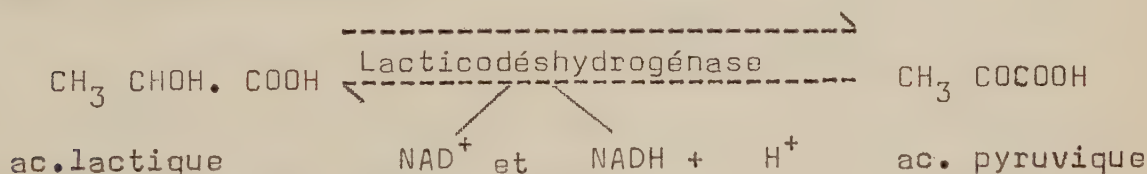
METABOLISME DE L'ACIDE LACTIQUE

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ACIDOSE LACTIQUE

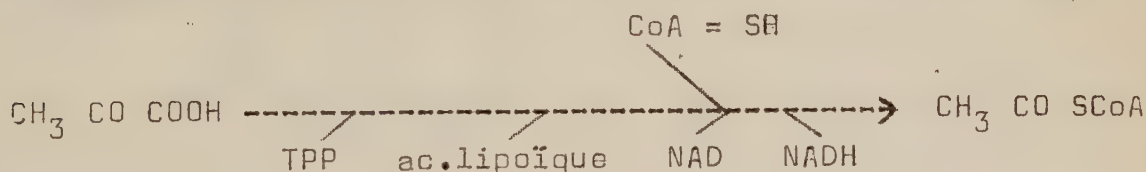
BIOCHIMIE

I/ GENERALITES

- L'acide lactique possède une molécule très proche de celle de l'acide pyruvique, n'en différant que par deux ions H^+ ; le passage de l'une à l'autre se fait par l'intermédiaire d'un enzyme à NAD (Nicotinamide Adénine Dinucléotide) : la lactico-déshydrogénase.



- Cet acide pyruvique entre ensuite dans le cycle de KREBS par transformation en Acétylcoenzyme A (en aérobiose)



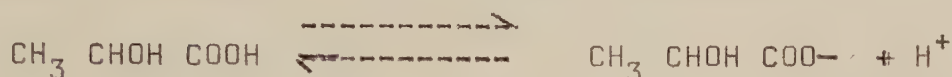
II/ PRODUCTION DE L'ACIDE LACTIQUE

- Les organes producteurs d'acide lactique sont ceux qui brûlent de grandes quantités de sucre :

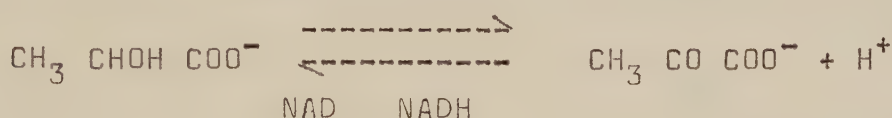
- muscles
- foie
- hématies
- rétine
- muqueuse intestinale

III/ DIFFUSION DE L'ACIDE LACTIQUE

- L'acide lactique possède un pK très bas à 3,98 et est donc entièrement ionisé au pH de l'organisme, soit la réaction



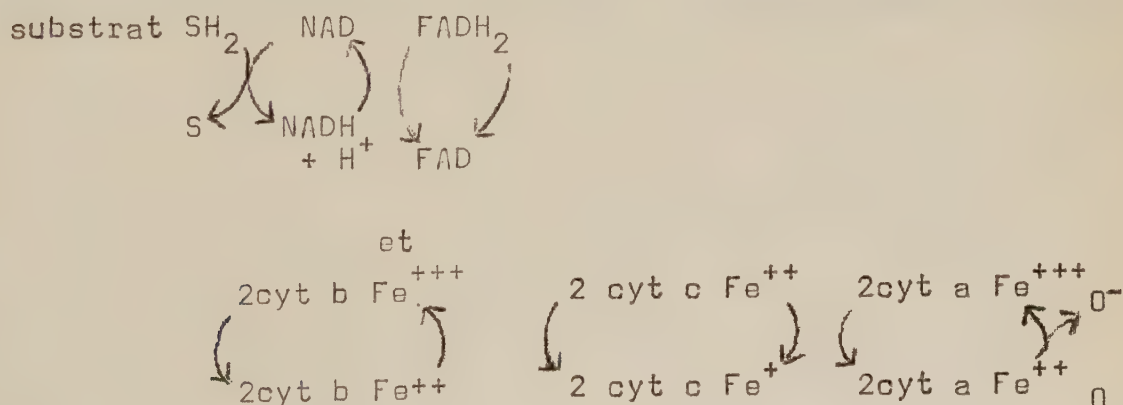
on peut écrire la réaction avec l'acide pyruvique :



l'équilibre de la réaction dépend des quantités relatives de NAD et de NADH, ce qui peut s'écrire d'après la loi d'action de masse :

$$\text{lactate} = \text{pyruvate} \times K \frac{\text{NADH}^- \text{H}^+}{\text{NAD}}$$

la formation de pyruvate nécessite la régénération du NADH en NAD, phénomène qui a lieu normalement dans les cytochromes, selon la chaîne suivante :

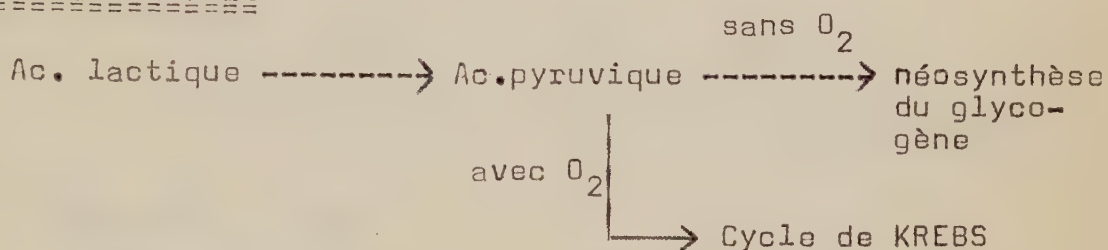


IV/ DEVENIR DE L'ACIDE LACTIQUE

- L'acide lactique est métabolisé au niveau du foie, des muscles striés et du myocarde, selon la réaction suivante :



au niveau du foie



au niveau du muscle strié

. 1/5 de l'acide lactique se transforme en $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$, cette réaction libérant de l'énergie qui permet aux 4/5 restant d'être resynthétisés en glycogène, c'est la réaction couplée de PASTEUR-MEYERHOF.

au niveau du myocarde

. le myocarde utilise de fortes quantités d'acide lactique et consomme trois fois plus de lactates que de glucose.

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ACIDOSE LACTIQUE

Il existe trois mécanismes pouvant induire une acidose lactique :

- une élévation du NADH ;
- une élévation de l'acide pyruvique ;
- une altération de la lacticodéshydrogénase.

I/ ELEVATION DU NADH

L'élévation du NADH est causée par un appauvrissement de la cellule en oxygène, d'où une élévation de l'ac. lactique. Mais l'ac. pyruvique par l'absence de NAD n'entre plus dans le cycle de KREBS, d'où une augmentation modérée de l'ac.pyruvique.

A partir de ces données, HUCKABEE propose de calculer l'excès de lactates, qui serait caractéristique des hyperlactacidémies par anaérobiose :

$$XL = (L_n - L_o) - (P_n - P_o) \left(\frac{L_o}{P_o} \right)$$

ou XL représente l'excès de lactates ("excess lactate" de HUCKABEE)

L_n	"	la quantité de lactates mesurée				
L_o	"	"	"	"	"	normale (0,618 mEq/l)
P_n	"	"	"	"	pyruvates mesurée	
P_o	"	"	"	"	"	normale (0,142 mEq/l)

II/ ELEVATION DE L'ACIDE PYRUVIQUE (le NADH étant normal)

. On peut expérimentalement entraîner une hyperlactacidémie par perfusion d'acide pyruvique
perfusion de sérum glucosé, associée à une avitaminose B1
déficit en glucose 6 phosphatase

on observe alors dans ces cas une augmentation parallèle des pyruvates et des lactates.

. Il existe également une hyperpyruvicémie dans le diabète, par exagération de la glycolyse par mauvaise utilisation du sucre.

. Après injection unique d'insuline on peut observer une augmentation de la pyruvicémie car l'insuline intervient dans l'équilibre des catabolismes glucidique et pyruvique.

III/ ALTERATION DE LA LACTICODESHYDROGENASE

La lacticodéshydrogénase assure la rapide transformation de l'acide lactique en acide pyruvique au fur et à mesure que celui-ci est métabolisé, en cas de blocage du système, apparaît alors une hyperlactacidémie. En particulier dans l'intoxication alcoolique aiguë, la LDH est utilisée pour la transformation de l'alcool en acétaldéhyde, la lactacidémie est augmentée, la pyruvicémie normale.

CIRCONSTANCES CLINIQUES DES HYPERLACTACIDEMIES

L'examen de la littérature concernant l'hyperlactacidémie depuis une dizaine d'années, mais surtout les travaux de HUCKABEE, de TRANQUADA et de WATERS, nous amènent à retrouver une élévation importante du taux d'acide lactique dans des circonstances cliniques très nombreuses et qui apparemment n'offrent aucun lien de parenté.

Si la physiopathologie de l'acidose lactique a pu paraître cohérente et ses mécanismes relativement simples, les circonstances cliniques de l'acidose lactique sont par contre très hétéroclites aussi bien dans les cas personnels que dans la littérature, cependant il ressort avant tout que le mécanisme le plus fréquent, mais non constant, est l'anoxie tissulaire, ce qui nous amènera à distinguer, en dehors de la surcharge en acide lactique qui reste exceptionnelle, les hyperlactacidémies avec hypoxie (qu'elle qu'en soit l'origine, respiratoire ou circulatoire) et les hyperlactacidémies sans hypoxie.

CIRCONSTANCES CLINIQUES D'HYPERLACTACIDEMIE

Très accessoirement lors d'une surcharge en acide lactique

- alimentation par lait acidifié chez le prématuré ;
- transfusions abondantes de sang conservé
(glycolyse incomplète des hématies qui déversent dans le plasma de l'acide lactique)
- au cours des :
 - grands chocs ;
 - circulation extra-corporelle.

Essentiellement dans les anoxies tissulaires.

- hyperlactacidémie physiologique dans l'exercice musculaire d'après HUCKABEE l'exercice intense de 15 minutes entraîne une lactacidémie de 6 mEq/l.

- anoxie avec trouble hémodynamique généralisé :

- . insuffisance cardiaque ;
- . OSLER avec gros dégâts valvulaires ;
- . infarctus du myocarde ;
- . C.E.C.
- . choc traumatique ;
- . choc endotoxinique ;
- . après massage cardiaque prolongé.

- ischémies localisées :

- . Garrot ;
- . embolie artérielle des membres ;
- . infarctus mésentérique.

- anoxie par mauvaise ventilation pulmonaire :

- . I.R.A.
- . I.R.C.
- . anesthésie mal ventilée ;
- . embolie pulmonaire ;
- . anoxie d'altitude.

- anoxie tissulaire par mauvais transfert sanguin de l'O₂

En dehors de l'anoxie tissulaire

En dehors de l'anoxie tissulaire, une série de circonstances très diverses, peut entraîner une hyperlactacidémie.

Chez l'enfant :

- dans la glycogénose hépatique (maladie de VON GIERKE) avec déficit en G 6 Phosphatase, d'où une accumulation de G 6 Phosphate qui suit la voie de la glycolyse, puisqu'il ne peut se transformer en glucose. Ainsi au cours :

- . du jeun prolongé ;
- . des régimes riches en lipides ;
- . d'injection de glucagon ;
- . de perfusion d'adrénaline

- il a aussi été décrit (HARTMAN, ERICKSON, WORSLEY) des cas d'acidoses lactiques familiales.

Chez l'adulte :

C'est dans le cadre de trois grandes circonstances cliniques que l'on retrouve des acidoses lactiques que l'on peut étiqueter de métaboliques, par rapport aux hyperlactacidémies anoxiques qui, elles, peuvent être étiquetées de respiratoires ou circulatoires.

Les trois grandes circonstances cliniques sont :

- . le diabète ;
- . l'éthylisme ;
- . et certaines hémopathies.

Le diabète a été particulièrement étudié par TRANQUADA et Coll. ; dans cette étude ressort également la fréquence de l'éthylisme dans la survenue d'une hyperlactacisémie ; les hémopathies ont été surtout étudiées par FIELD et Coll.

Nous les reverrons plus tard.

Reste le cadre des acidoses lactiques d'allure idiopathiques dont on ne retrouve comme facteur déclenchant, aucune des causes précédemment décrites, cependant le terme d'acidose lactique médicamenteuse paraît justifié lorsque l'on retrouve comme seule étiologie possible la prise de médicaments comme :

- le P. aminophénol ;
- les barbituriques ;
- le diéthylstilboestrol ;
- les sulfamides ;
- les salicylés ;
- les antihistaminiques ;
- la chlorpromazine ;
- les ganglioplégiques ;
- la tétracycline (TRANQUADA et SHULTZ chez la femme enceinte)

Ce catalogue représente à peu près toutes les étiologies décrites dans la littérature mondiale en ce qui concerne l'hyperlactacidémie.

On peut schématiquement classer ces différentes étiologies en trois groupes :

- les hyperlactacidémies d'origine respiratoire ;
- " " " circulatoire ;
- " " " métabolique

pour ce qui est de chaque étiologie prise comme telle, en fait, on retrouve souvent plusieurs de ces causes pour un malade particulier, comme nous allons le voir maintenant par l'examen des dix cas personnels rapportés ici.

ANALYSE DE DIX CAS PERSONNELS D'HYPERLACTACIDEMIE

Il est très difficile en effet de classer dans un cadre étroit d'hyperlactacidémie "respiratoire", "circulatoire" ou "métabolique" ces dix cas, car dans la plupart des observations, on retrouve toujours deux et parfois même les trois origines, comme le montre le tableau suivant :

Sexe Age	Origine respiratoire	Origine circulatoire	Origine métabolique
F ₅₄	Encombrement bronchique	Hypotension artérielle	Diabète Phenformine
H ₆₉	IRC		Hyperglycémie
H ₅₅		Collapsus	Coma diabétique
H ₆₅	Broncho- Pneumonie	Hémorragie interne	
H ₆₆	IRC	Collapsus	Nécrose hépatique
F ₃₈	Hyperventila- tion	Collapsus	
H ₇₃	Hypoxie	Accident vascu- laire cérébral	
H ₆₉	Hyperventila- tion		Cirrhose
H ₆₀	IRA		Hyperammonié- mie
H ₃₉	Hypoxie	Collapsus	Nécrose hépa- tique

Ces dix malades présentaient tous une élévation anormale du taux de lactates sanguins, mais cette élévation n'a été significative, ne permettant de parler d'acidose lactique vraie que parmi six de ces observations. Nous envisagerons dans un premier temps l'étude détaillée de ces six cas, dans un second temps, nous examinerons les quatre autres observations, ce qui nous permettra dans un troisième temps de dégager le tableau clinique et biologique de cette affection.

Les taux respectifs des lactates étaient les suivants, en ce qui concerne les six acidoses lactiques vraies, exprimés en milliéquivalents par litre :

n°	1	2	3	4	5	6
Sexe	F	H	H	F	H	H
Age	54	55	65	38	60	39
Lactates	7,7	6,8	8	11,7	11,6	15,4

OBSERVATION N° I

Madame M/S ... Il s'agit d'une femme de 54 ans opérée d'une cholécystite lithiasique le 15 Avril 1969.

Comme antécédents on retrouve :

1- Une hypertension artérielle avec maxima aux environs de 20, connue depuis cinq ans.

2- Un diabète, découvert il y a 18 mois à l'occasion d'un examen systématique, traité depuis le début par régime et 2 comprimés d'Insoral (= 100 mg de Phenformine).

Le 15 Avril : l'intervention dure deux heures, la malade est intubée par voie endotrachéale et ventilée par RPR. Elle reçoit 200 mg de Flaxedil durant l'intervention et une ampoule de NITRITE D'AMYLE. A la fin de l'intervention, devant l'absence de reprise de la respiration spontanée, elle reçoit une ampoule de Prostigmine.

La respiration spontanée reprend, la malade est extubée, mais devant l'apparition d'une cyanose importante, elle est ré-intubée. Elle s'extube spontanément 10 minutes plus tard, et doit être réintubée très vite devant une cyanose très importante et une respiration spontanée minime.

Elle est alors transférée en réanimation.

A l'arrivée le tableau clinique est préoccupant :

- coma avec aréflexie tendineuse ;
- agitation ;
- pas de trouble du rythme respiratoire mais spirométrie spontanée inférieure à 4l/mn ;
- encombrement bronchique ;
- la T.A. est à 14,5 de maxima, le pouls est à 100 ;
- la température est à 38°5

La malade est alors mise immédiatement sous respirateur d'ENGSTROM.

- Radiologiquement, alors que le cliché préopératoire était normal, il existe des opacités diffuses des deux champs pulmonaires, opacités dues probablement à un défaut d'aspiration durant l'intervention, plutôt qu'à un syndrome de MENDELSON, car malgré les trois intubations successives, il ne semble pas qu'il y ait eu de vomissements, d'autant que la malade était sous aspiration digestive.

- Biologiquement existe un tableau d'acidose métabolique (tableau n° 1) avec 3 + de glucose, 0+ d'acétone et 0+ de protéine dans les urines.

Devant cette acidose sans cétonurie, on pratique un dosage d'acide lactique et d'acide pyruvique, qui affirme le diagnostic d'acidose lactique par hypoxie (tableau II et IV).

L'évolution est rapidement favorable :

- en six heures la conscience réapparaît sous respiration artificielle ;

- en 24 heures l'auscultation pulmonaire est normale, mais les images radiologiques restent identiques, la TA est revenue à ses chiffres antérieurs ;

- en cinq jours la lactacidémie est revenue à la normale (tableau II) les images pulmonaires sont pratiquement nettoyées.

La malade part en convalescence après quinze jours d'hospitalisation en réanimation et un séjour de la même durée pour surveillance dans un service de Médecine, sans aucun trouble clinique ou biologique.

L'urée et la glycémie sont exprimées en grammes par litre.

Le sodium, le potassium et le chlore sont exprimés en milligrammes par litre ; lactates et pyruvates sont exprimés en mg/l.

La numération formule sanguine variera peu au cours de ces cinq jours :

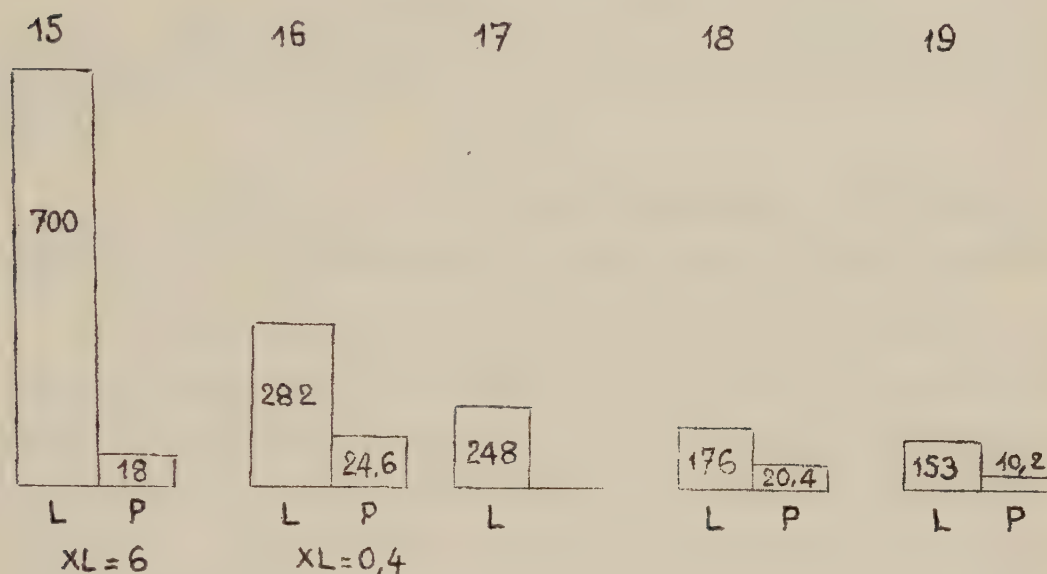
le 15	GR	4.200.000/mm ³
	BB	14.600/mm ³
le 17	GR	4.130.000/mm ³
	GB	12.900/mm ³
le 18	GR	3.700.000/mm ³
	GB	10.900/mm ³

Amylasémie et transaminases sont normales.

III/ TRAITEMENT

Dates	15	16	17	18	19
Sérum physiologique iso	500	1.000			
Sérum bicarbonaté iso.	500	500			500
THAM	500	500			
Sérum glucosé à 10 %	1000	500	1500	1000	1000
SANG		500			500
Trophysan glucidique 50		1500		1000	1500
Insuline ordinaire	40 u	45 u	35 u	20 u	20 u
Divers ClK	3g	12,5 g	6 g	6 g	8 g
ClNa			9 g		
Bleu méthylène		2 amp.	1 amp.	1 amp.	
ENGSTROM	+	+	+	+	+
Aspiration gastrique	+	+	+	+	
	(750cc)	(600cc)	(400cc)	(200cc)	

IV LACTACIDEMIE-PYRUVICEMIE-EXCESS LACTATE



COMMENTAIRES

Cette observation appelle quelques commentaires, en particulier sur l'origine de cette acidose lactique pour laquelle, si on se rapporte au 1 chapitre de la physiopathologie, on retrouve deux, voire trois origines :

- respiratoire, par l'encombrement pulmonaire, responsable de l'anoxémie persistante ;
- circulatoire, car on retrouve une hypotension artérielle ;
- métabolique enfin, devant le diabète, l'intervention chirurgicale et la prise de Phenformine.

1- L'évolution favorable peut s'expliquer :

- par la précocité du diagnostic fait devant une acidose métabolique, des troubles de la conscience et la prise de Phenformine, bientôt confirmé par le dosage de l'acide lactique.

- par la mise en oeuvre immédiate du traitement, alcalinisation, réhydratation, ventilation et bleu de méthylène.

2- L'évolution biologique montre dans la soirée du second jour une tendance à la récédive avec un pH qui passe de 7,56 le matin à huit heures à 7,22 en fin de journée, ceci pouvant s'expliquer par la persistance de l'anoxie (PO_2 entre 52 et 55 mm Hg), cette anoxie consécutive certes aux lésions radiologiques, mais surtout à une mauvaise position de la canule d'intubation qui était trop basse. Le dosage simultané de l'acide lactique ce même jour n'a pas été fait, mais il y a tout lieu de penser qu'il y a eu un pic d'hyperlactacidémie à ce moment. Dès le lendemain, les troubles étaient corrigés avec un pH à 7,52 et une PO_2 à 90 mm Hg.

AU TOTAL, la phase d'acidose lactique a duré moins de 24 heures, la phase d'hyperlactacidémie une dizaine de jours. Telle fut donc l'évolution de cette affection chez notre malade, et la question se pose maintenant de déceler l'origine de cette acidose lactique.

Nous verrons au cours de la discussion le rôle respectif en ce qui concerne cette malade de la Phenformine, de l'hypoxémie prolongée, enfin de l'intervention chirurgicale. Cette observation et la suivante nous permettrons de discuter le rôle du diabète et sa fréquence au cours de l'acidose lactique.

OBSERVATION N° 2

Il s'agit d'un homme de 55 ans, diabétique connu et traité par l'Insuline, admis dans le service de Réanimation pour coma.

L'examen, à l'entrée, montre cliniquement :

- un coma vigile avec cyanose, extrémités froides, hypotension artérielle avec 8 cm de mercure de maxima et pincement de la différentielle, la minima étant à 6.
- une polypnée à 24/mn sans respiration de KUSSMAUL ;
- une hypothermie à 35°5 ;
- un état de deshydratation certain, mais modéré avec sécheresse de la langue et des muqueuses, hypotonie des globes oculaires, mais sans pli cutané évident ;
- une absence de signe neurologique en foyer ;
- un foie dur à bord inférieur tranchant.

Biologiquement, on observe une acidose métabolique objectivée par les gaz du sang :

pH 6,83

PaO₂ 91 mmHg

PaCO₂ 24,5

CO₂ total plasm : 10,5 vol %

L'ionogramme sanguin montre :

Hématocrite 46 %

Glycémie 10,8 g/l

Azotémie 1,20 gr/l

Na	108	79	Cl
K	7,7	3	RA
Ca	10	14,7	Protides
Mg		9	Sulf.
	125,7		Phosph.
		105,7	

Dans les urines, existe une glycosurie avec 3 + alors que la cétonurie est modérée avec 1 +

La N.F.S. montre : GE 4.320.000
GB 35.000 x 90 % PN

Les transaminases sont normales.

La radio pulmonaire objective un foyer du sommet droit.

L'E.C.G. montre uniquement des troubles de la repolarisation d'origine métabolique.

On se trouve donc devant une acido-cétose diabétique cependant trois faits sont à remarquer et vont permettre d'aboutir au diagnostic :

1- l'intensité de l'acidose métabolique

pH 6,83

RA 3 mEq/L

2- L'existence d'un trou anionique de 20 mEq/L

3- La modestie relative de la cétonurie.

On pratique alors un dosage d'acide lactique et d'acide pyruvique :

Lactacidémie : 610 mg/l soit 6,8 mEq/L

Le traitement va être institué immédiatement :

Sérum bicarbonaté	2500 cc
THAM	400 cc
Sang	500 cc
Rhéomacrodex	250 cc
HSB	200 mgr
Sérum salé isotonique	1500 cc
Insuline	160 Unités.

Le traitement institué dès l'arrivée du malade à 12 h,45 amène d'abord et très rapidement une amélioration clinique avec retour presque à la normale de la conscience.

Cependant, l'évolution biologique est moins satisfaisante :

gaz du sang	12 H	13 H.45	16 H.30	22 H
pH	6,83	6,98	7,06	7,02
PCO ₂	24,5 mmHg	32	31	55
PO ₂	91	81	56	107
CO ₂ Total	3	8,3	9,4	15,4

↑
O₂ par sonde nasale,
puis embout buccal
après un bref épisode
d'anorexie accidentelle

La lactacidémie par ailleurs reste à peu près stationnaire :

13 Heures	6,8 mEq/l	(610 mg/l)
16 Heures 15	6,7 mEq/l	(588 mg/l)
22 Heures	6,1 mEq/l	(550 mg l)

L'ionogramme sanguin est également peu modifié par la thérapeutique :

	12 H	14 H 15	18 H 30
Urée	1,20	1,12	
Glycémie	10	11,7	
Sodium	108	104	104
Potassium	7,7	5,3	4,6
Chlore	79	72	75
RA	3	5	7,13

Urée et glycémie sont exprimés en grammes par litre
Na, K, Cl et RA sont exprimés en mEq/litre.

Après une amélioration rapide de la conscience, le malade va replonger dans un coma profond et 18 heures après son admission il va faire un arrêt cardiaque irréversible accompagné de vomissements abondants et sanglants.

EN RESUME on s'est trouvé devant un diabétique ancien, traité par l'insuline, qui a présenté brutalement, sans prodromes, un tableau d'acidose majeure, avec cétose modérée, et un collapsus. Le diagnostic d'acidose lactique évoqué devant ces signes a été confirmé par les dosages biologiques.

QUELLE EST L'ORIGINE DE CET ACIDOSE LACTIQUE ?

- Elle n'est pas explicable par une nécrose cellulaire, puisque amylasémie et transaminases sont normales.
- Il n'y a pas d'hypoxémie importante, la PaO_2 était à 91 mm Hg.
- Pas de coma hépatique, l'ammoniémie étant normale à 0,30 mg/l.
- L'autopsie par contre va apporter un élément nouveau : il existait une cirrhose micro-nodulaire, sans nécrose hépatique, les reins étaient normaux macroscopiquement, présentant des zones de sclérose intersticielle, le pancréas montrait une hypoplasie des îlots de Langerhans, enfin et surtout il existait une ascite hémorragique sans toutefois que l'on puisse mettre en évidence d'infarctus mésentérique.
- Reste enfin à évoquer le rôle du diabète, que nous discuterons dans le chapitre suivant.

OBSERVATION N° 3

Mr. LAN Il s'agit d'un homme de 65 ans, insuffisant respiratoire chronique, qui présentait depuis trois semaines une surinfection pulmonaire avec toux et expectoration purulente.

Il entre en réanimation le 15 Juin 1969 pour une aggravation brutale de son état, avec hyperthermie à 38°6, expectoration purulente non hémoptoïque, polypnée, troubles psychiques, sueurs et hypertonie généralisée aux quatre membres.

Parmi les examens complémentaires à l'entrée, on notait :

- La radio pulmonaire montre une cardiomégalie, une augmentation des artères pulmonaires surtout à gauche, enfin des opacités réticulées et non homogènes des deux champs pulmonaires.

- Les gaz du sang :

pH	7,40
SatO ₂	83 %
PaO ₂	48 mm Hg
PCO ₂	85 mm hg
CO ₂ plasm.	77 vol. %

- L'ionogramme sanguin :

glycémie 2,16 g/L (à jeun en dehors de tout traitement)

Urée	0,56 g/l
Na	134 mEq/l
K	3,7 mEq/l
Cl	87 mEq/l
Prot.	15,6 mEq/l
Hématocrite	61 %

- La NFS

GR	5.000.000 / mm3
GB	10.600 / mm3 avec 89 % de PN.

En 24 heures la situation biologique va s'aggraver, malgré les séances de toussoir, l'oxygénothérapie par sonde nasale puis l'intubation endo-trachéale, l'antibiothérapie, alors que l'état clinique reste à peu près identique.

En fait le malade présentait un tableau d'encéphalopathie, qui était peut être respiratoire, mais également métabolique, comme le montre l'ammoniémie :

0,84 mg/l le 16 - VI

1 mg/l le 17 - VI

L'électro-encéphalogramme, non caractéristique des comas hyper-ammoniémiques montrait cependant une activité très ralentie. En 48 heures la situation biologique va se dégrader, comme on peut le voir sur le tableau suivant :

pH	7,40	7,34	7,27
RA	30 mEq/l	33,5	21,5
Urée	0,56	0,96	1,36
Ammoniémie		0,84 mg/l	1 mg/l
Pyruvicémie		1,9 mg %	3,4 mg %
Lactacidémie		212 mg/l	730 mg/l
XL		1,1	5,38

On se trouve donc devant une acidose lactique, en même temps qu'apparaît un trou anionique sur l'inogramme :

	cations	anions	Ac. lactique.
1e 15	145,7	141,6	
1e 16	146,2	144,5	212
1e 17	140,7	128,1	730

Anions et cations sont exprimés en mEq/l

L'acide lactique est exprimé en mg/l.

Cliniquement rien ne permet d'expliquer cette hyperlactacidémie : le malade va mourir brutalement d'un collapsus irréversible alors qu'il était déjà en anurie depuis trois heures. On pouvait évoquer soit un infarctus du myocarde, soit une embolie pulmonaire d'autant que la base gauche apparaissait hyperclaire sur les clichés radiologiques, mais le malade était aux anticoagulants pour une fibrillation auriculaire de longue date, avec un taux de prothrombine à 20 %.

L'AUTOPSIE montrera qu'il s'agit de poumons très emphysémateux, par ailleurs, le cœur ne montre pas d'infarctus, il n'y a pas d'infarctus mésentérique, le foie est légèrement congestif, mais il existe du sang en quantité abondante dans l'estomac et l'intestin, avec de grosses varices œsophagiennes.

Cette observation chez un malade peut-être diabétique, rappelle celle de WATKINS où les deux seuls éléments étiologiques étaient d'une part un diabète et d'autre part une hémorragie digestive.

On peut remarquer dans cette observation la lactacidémie modeste au départ (212 mg/l) en même temps qu'existaient un pH normal ou à peine acide, une PaO_2 satisfaisante, une diurèse conservée, alors que 24 heures plus tard la lactacidémie était à 730 mg/l, le pH acide, la réserve alcaline abaissée et surtout l'azotémie approchant 2 grammes avec une anurie. On retrouve ici une triple association diabète, néphropathie et hémorragie, qui n'est pas sans rappeler plusieurs des observations publiées par TRANQUADA.

.
..

OBSERVATION N° 4

Mlle BER ... Femme de 38 ans, adressée pour des troubles de la conscience et état de grande deshydratation. En fait, il s'agissait d'une grande psychopathe qui ne s'alimentait plus depuis une dizaine de jours, ne buvait plus, vivait seule dans une chambre isolée d'un foyer.

A l'entrée, la T.A. est impronable, la température est à 35° existent une grande deshydratation avec pli cutané et langue sèche et une amyotrophie globale et symétrique, sans signe neurologique.

L'ionogramme sanguin est préoccupant :

- glycémie 2,04 gr/l
- urée 7,92 gr/l
- Na 168 mEq/l
- K 5,5 mEq/l
- Cl 111 mEq/l
- Protides 22 mEq/L
- hématocrite 56 %

Les gaz du sang montrent une acidose métabolique partiellement compensée.

- pH 7,24
- pO₂ 110 mmHg
- PCO₂ 30 mmHg
- CO₂ plasm. 29,8 vol %

Devant ces chiffres, on évoque le diagnostic de néphropathie interstitielle. On demande cependant un dosage d'acide lactique et d'acide pyruvique pour le bilan de cette acidose.

Acide pyruvique : 0,88 mgr %
Acide lactique : 129 mgr/l

Le traitement d'urgence va comprendre :

1- La lutte contre le collapsus : sang et hémisuccinate d'hydro-cortisone.

2- Pose d'une dialyse péritonéale.

3- Perfusion de 4500 cc de liquide.

4- Pose d'un cathéter dans le confluent de PIROGOFF par voie sous-claviculaire droite. A l'occasion de la pose de ce cathéter on provoque un pneumothorax par perforation du dôme pleural. Cet incident, souvent banal et sans importance va avoir des conséquences très graves par la suite, comme nous le verrons plus loin.

Après une rééquilibration veineuse intensive et 48 heures de dialyse, la situation est meilleure avec une azotémie à 1,40 gr/l, un sodium à 141,5 mEq/l, un potassium à 4,4 mEq/l enfin un chlore à 101 mEq/l. A noter, au cours de ces 48 heures, un syndrome hémorragique diffus avec taux de prothrombine spontanément à 17 % (lié, on l'apprendra plus tard, à l'absorption chronique d'aspirine à fortes doses depuis des mois).

Après 100 litres de dialyse péritonéale, le bilan hydrique est à + 2000 bilan positif nécessaire étant donné la deshydratation de départ. A la fin du dernier cycle, alors que l'on devait commencer la vidange (le bilan hydrique est à ce moment à + 4000), survient un collapsus à 7,5 de maxima, puis rapidement à 0, en même temps qu'apparaît une polypnée intense à 40/minute, un bruit de galop droit, une tachycardie à 140 et un souffle systolique apexien. A ce moment l'auscultation pulmonaire est normale, ne révélant aucune anomalie.

On pose alors une perfusion de 250 cc de sérum glucosé avec quatre ampoules d'Aramine, on injecte deux ampoules de Cédilanide IV et l'on retire les quatre litres de liquide de dialyse ; on place la malade sous oxygène nasal à fort débit.

En même temps apparaît une cyanose des lèvres importante et la malade sombre dans un coma profond. Les gaz du sang, à ce moment, montrent une alcalose respiratoire compensée.

pH 7,45
PO₂ 58 mmHg
PCO₂ 33 mmHg
CO₂ plasm. 51 vol %
Sat. HbO₂ 93 %

Grâce à l'Aramine, la T.A. remonte péniblement à 6,5 de maxima, la malade présente toujours une polypnée supérieure à 40/mn, et l'auscultation pulmonaire de l'hémithorax droit montre une abolition du murmure vésiculaire, qui associée au tympanisme et à l'immobilité de l'hémithorax fait évoquer une exagération du pneumothorax ; la ponction pleurale va ramener de l'air et confirmer le diagnostic.

Au total ce tableau est celui d'une embolie gazeuse provoquée par la compression par le liquide de dialyse du pneumothorax droit, lui-même provoqué par l'aiguille lors de l'introduction du cathéter dans le confluent de PIROGOFF.

A ce moment, on pratique un dosage de lactacidémie et de pyruvicémie qui montre :

Acide lactique : 1060 mgr/l soit 11,7 mEq/l
Acide pyruvique : 3,1 mg %.

La malade est alors placée sous oxygénothérapie hyperbare et en une heure la conscience réapparaît, le galop disparaît et l'auscultation cardiaque se normalise.

Ainsi, entre le début de cet épisode et le dosage de l'acide lactique, il s'est écoulé deux heures, le collapsus ayant persisté, malgré la mise immédiate de l'Aramine en perfusion, environ 30 à 40 minutes.

Le lendemain, la malade va mieux, est consciente et biologiquement on constate :

gaz du sang : pH 7,48
PO₂ 60 mmHg
PCO₂ 34 mmHg
CO₂ plasm. 56,92 vol %

Lactacidémie : 658 mg/l soit 7,03 mEq/l

Pyruvicémie : 3,6 mg %

Deux jours plus tard, la situation est revenue à la normale :

Acide lactique : 141 mgr/l

Acide pyruvique : 0,60 mgr/ %

La suite de l'évolution ne sera marquée d'aucun accident, le seul problème posé par cette malade est celui d'un traitement psychiatrique majeur.

Cette observation d'hyperlactacidémie aiguë est particulière par le fait qu'elle s'associe à un pH alcalin (7,45) le plus élevé de la série des 10 cas.

Cette malade a présenté un collapsus avec T.A. impressionnable durant plusieurs minutes, et celui-ci peut être responsable de l'hyperlactacidémie ; mais comme on l'a vu dans l'observation précédente, les hyperlactacidémies du choc, d'une part s'accompagnent toujours d'acidose et sont pratiquement toujours mortelles (une survie sur 18 cas publiés par PERETZ), donc il faut chercher ailleurs l'origine de cette hyperlactacidémie.

L'hypoxie, qui provoque souvent; si elle est importante, une hyperlactacidémie est-elle responsable dans ce cas ?

Le tableau suivant comparatif des variations de pH de PO_2 et de lactacidémie nous montre le contraire :

	Dosage initial	1er dosage	2° dosage	3° dosage
pH	7,24	7,45	7,48	-
PO_2 mmHg	110	58	60	
Ac.lactique mg/l	129	1060	658	141

On peut voir qu'entre le premier dosage effectué le 13/X à 22 heures et le second dosage effectué le 14/X à 8 heures, la PO_2 est restée pratiquement inchangée, alors que la lactacidémie a chuté de 1060 mg/l à 658 mg/l. Il n'a pas été fait de gaz du sang en même temps que le troisième dosage effectué deux jours plus tard. Par contre, entre les trois dosages, l'état de la malade s'est complètement modifié :

Dates	13/X	14/X	16/X
Acide Lactique	1060		
Etat clinique	Pneumothorax de la grande cavité	Persistance d'un petit pneumothorax	Disparition du Pneumothorax
	Polypnée	Polypnée modérée.	Disparition de la
	40/mn	20-25 /mn	Polypnée

L'hypoxie a disparu entre le 14 et le 16, ce qui rend indubitable le rôle de l'oxygénation tissulaire dans l'acidose lactique, mais entre le 13 et le 14, pour une même PO_2 , la lactacidémie est passée du simple à la moitié, alors que la seule modification notable est la disparition dans des proportions identiques de la polypnée.

Cette notion d'hyperlactacidémie majeure s'accompagnant d'un pH alcalin, consécutif à une hyperventilation, est une notion qui à première vue peut surprendre si on se souvient que l'hypoxie est le facteur essentiel de l'acidose lactique. Cependant on en retrouve quelques cas décrits dans la littérature et les explications physiopathologiques de ce phénomène ne manquent pas, cependant aucune d'entre elles n'est vraiment satisfaisantes. Au cours de la discussion nous aurons l'occasion de revoir ces différentes théories.

OBSERVATION N° 5

Mr. CAR ... 60 ans.

Malade porteur d'une insuffisance respiratoire ancienne, envoyé en Réanimation pour une altération brutale de son état antérieur, avec dyspnée importante, cyanose, hyperthermie à 39°, tous signes faisant évoquer le diagnostic de surinfection pulmonaire.

Brutalement, alors que le malade était sous traitement antibiotique, associant Pénicilline et Colimycine, sous oxygénothérapie par sonde nasale, il présente une crise asphyxique en même temps que des vomissements alimentaires et bilieux. Il est intubé après deux tentatives infructueuses, au cours desquelles il a probablement vomi dans ses bronches, après un épisode prolongé de cyanose, après un bronchospasme, enfin après une crise convulsive généralisée, suivie d'un coma profond. C'est alors qu'il est transféré dans le service de Réanimation de l'hôpital de Bicêtre.

La situation à l'entrée est préoccupante :

- Coma profond avec respiration spontanée minime, mais sans signe de localisation neurologique.

- L'état respiratoire est alarmant ; malgré l'intubation et l'oxygénothérapie le malade est très cyanosé, l'auscultation montre la présence de râles sous-crépitaux diffus avec un foyer évident à gauche, associant une matité et un silence respiratoire.

- Par contre l'état rénal et l'état cardio-vasculaire sont satisfaisants : T.A. 12/7, pouls 120/mn, urines claires.

- Les premiers examens biologiques sont dans surprises :

= gaz du sang pH 7,30
Pa O₂ 55 mm Hg
Sat. O₂ 84 %
Pa CO₂ 66 mm Hg

= ionogramme sanguin	glycémie	2,30 g/l	
	urée	0,50 g/l	
	hématocrite	41 %	
	Na	130	cl 80
	K	3,3	RA 28,5
		Prot.	11,6
	133,3 mEq/l		120,1 mEq/l

soit un trou anionique de 13 mEq/l

Devant ce trou anionique, cette acidose avec hypoxie marquée, le dosage de la lactacidémie va apporter un élément diagnostique pour ce coma :

Lactacidémie	1050 mg/l, soit	11,5 mEq/l
Pyruvicémie	38 mg/l, soit	0,55 mEq/l
Ammoniémie	1,70 mg/l	(normale jusqu'à 0,50 mg/l)

On pourrait penser à une double origine pour ce coma, d'une part hépatique comme peuvent en témoigner l'hyperammoniémie et une hépatomégalie à bord inférieur tranchant, et d'autre part pulmonaire avec une hypoxie intense et prolongée qui auraient entraîné une acidose lactique. En fait l'évolution va nous montrer que la note hépatique n'était que secondaire, puisque la correction de l'hypoxie et de l'acidose, uniquement par la ventilation artificielle après trachéotomie, va être immédiate.

Après six heures de ventilation, l'hypercapnie a disparu,
P CO₂ 38 mm Hg

Après 18 heures de ventilation, l'acidose est corrigée,
pH 7,51

Après 36 heures de ce traitement le malade est conscient,
sa P CO₂ est à 31 mm Hg, sa lactacidémie est à 80 mg/l.
enfin sa pyruvicémie est à 7,5 mg/l.

Dés lors, la ventilation est arrêtée, le malade reconduit dans son hôpital d'origine.

EN CONCLUSION chez ce malade, on se trouve devant une acidose pure par hypoxie prolongée et intense, avec un excès de lactates, calculé selon la formule de HUCKABEE, de 9,2 mEq/l. Il est également remarquable de constater une glycémie spontanée à 2,30 g/l, taux élevé, en relation avec les glycémies des malades précédents. On retrouve en même temps que cet "excess lactate" un trou anionique de 13 mEq/l, à peu près entièrement comblé par l'acide lactique. C'est donc souligner dans les cas précédents d'acidose métabolique intense l'existence, certes d'une acidose lactique, mais aussi la présence d'acides organiques, sulfuriques, phosphoriques ... Ces acides n'ont pas été dosés, mais l'azotémie supérieure à la normale chez de nombreux malades témoigne d'une participation quasi-certaine du rein à cette acidose. Nous aurons l'occasion, au cours de la discussion, de revenir sur ce point particulier.

..

OBSERVATION N° 6

Mr. TUV ...

- Homme de 39 ans, sans passé pathologique notable, en dehors d'une dysenterie amibienne contractée en Indochine en 1949.

- Pas de notion évidente d'intoxication oxogène, mais avoue un litre de vin par jour et quelques apéritifs.

- En Mai 1968, apparition d'un ictère, étiqueté viral, ayant persisté 45 jours, traité à domicile, pas de corticothérapie.

- En Décembre 1969, apparition chez notre malade et chez sa mère d'un ictère simultanément chez l'un et l'autre. Les selles sont légèrement décolorées, les urines foncées, peu abondantes. La précession à l'ictère d'une phase d'asthénie et de malaise général de quelques jours, et l'évolution régressive sous traitement symptomatique (régime, extraits, hépatiques, corticoïdes) font porter le diagnostic d'hépatite virale. On n'a cependant pas de confirmation biologique.

- Brutalement, quinze jours plus tard, alors que le traitement était poursuivi, apparition d'une ascite très importante, d'œdèmes des membres inférieurs, d'une oligurie, avec urines très foncées et selles décolorées, et surtout réapparition d'un ictère généralisé, intense, cutanéomuqueux.

- L'examen physique à ce moment, n'apporte aucun élément nouveau.

- L'examen biologique par contre va confirmer le diagnostic ; les transaminases SGPT sont à 360 unités Frankel le 3 Janvier, 350 le 4 et enfin 400 le 5 Janvier, le taux de prothrombine à 52 %, l'ammoniémie est normale à 0,55 mg/l.

- AU TOTAL on se trouve devant une hépatite infectieuse, à rechute malgré la corticothérapie, chez un homme jeune ayant présenté 18 mois plus tôt une première hépatite virale.

- Du 5 au 8 Janvier, l'état du malade reste stationnaire, les transaminases vont baisser progressivement, l'ammoniémie va légèrement augmentée atteignant 1,3 mg/l, mais la conscience du malade reste bonne, il n'y a pas de signe d'encéphalopathie.

- Puis en six heures, le malade tombe dans le coma ; l'examen objectif une hypotonie généralisée, un foetor hepaticus, l'apparition d'angiomes stellaires très nombreux et d'une recrudescence de l'ictère.

- Les examens biologiques montrent une réascension des transaminases à 210 unités, le taux de prothrombine est effondré, inférieur à 10 %, l'ionogramme sanguin montre des perturbations majeures, sodium 119 mEq/l, potassium 7,4 mEq/l, chlore 83 mEq/l, RA 10 mEq/L, protides 15,2 mEq/l.

- Le malade est alors transféré dans le service de Réanimation du Professeur DEPARIS.

- Les examens biologiques entrepris, vont apporter des éléments nouveaux au diagnostic :

. Acidose métabolique pH 7,29
PO₂ 65 mm Hg
PCO₂ 24,5

CO₂ total 27,2 vol. % soit 12 mEq/l

- . Un trou anionique de 17,2 mEq/l sur l'ionogramme
- . Une azotémie à 0,53 g/L, une glycémie à 0,55 g/l
- . Une ammoniémie identique à celle de la veille, 1,02 mg/l
- . Enfin une lactacidémie à 15,4 mEq/l, alors que la pyruvicémie est à 1,12 mEq/l.

- Dès l'arrivée de ce résultat, le traitement est entrepris immédiatement, alors que l'état du malade s'est encore altéré, avec un coma profond, un collapsus (TA à 7 de maxima), une respiration irrégulière et superficielle.

- Le malade est intubé et placé sous respirateur artificiel, une perfusion de bicarbonates est mise en route et du bleu de méthylène est injecté dans la tubulure à la dose de 3 mg/kg.

- Une anurie est apparue, la tension artérielle devient imprenable et la mort survient malgré toute thérapeutique.

AU TOTAL, il s'agit d'un coma par acidose lactique pure ou à peine majoré par une ammoniémie un peu élevée. L'origine de cette hyperlactacidémie n'est pas explicable par une hypoxie (PO_2 65 mm Hg), ni par une insuffisance rénale (mais urée = 0,53 g/l), ni par une atteinte cardio-vasculaire car le collapsus a été terminal. Par contre, l'existence d'une nécrose hépatique importante (transaminases élevées) témoigne de l'origine métabolique de cette acidose.

L'AUTOPSIE, en dehors des anomalies hépatiques, n'apporte aucun élément nouveau. Il existait une cirrhose micronodulaire massive avec des foyers de nécrose multiples. L'existence de cette cirrhose peut renforcer l'hypothèse diagnostique en ce qui concerne le premier ictère présenté par notre malade, il faudrait alors évoquer une cirrhose post-hépatitique, mais le délai de 18 mois entre le premier épisode aigu et cet examen histologique est un peu court et doit faire penser que la cirrhose a précédé l'ictère.

Nous aurons l'occasion de retrouver dans les observations suivantes un autre malade qui présentait une nécrose hépatique, ceci confirmant bien la fréquence de l'hyperlactacidémie et des nécroses cellulaires hépatiques.

Nous allons maintenant présenter quatre autres observations d'hyperlactacidémie dont le taux de lactates sanguins est supérieur à la normale, mais inférieur à 7 mEq/l. Ces quatre malades se répartissent comme suit :

	Sexe-Age	Lactates
I	H 65	3,3 mEq/l
II	H 66	4,5
III	H 73	5,6
IV	H 69	3,3

OBSERVATION N° I

Mr. TIND

- Ce premier malade trouve son principal intérêt dans le fait qu'il réalise un tableau assez complet de "syndrome d'hyperlactacidémie".

- Il s'agit d'un homme de 69 ans, porteur d'une part d'un emphysème et d'autre part d'un cancer du larynx, avec comme antécédent un néoplasme de la face traité par électrocoagulation en 1939 et un cancer du sinus maxillaire droit traité par radiothérapie en 1964. Le cancer du larynx n'entraînant cependant actuellement aucun trouble de la ventilation pulmonaire. Il n'existe pas d'autre antécédent connu, en particulier pas de diabète.

- Cet homme est envoyé en Réanimation par un hôpital de banlieue sud de Paris pour un "coma d'origine inconnue" chez un insuffisant respiratoire chronique.

- C'est un coma d'apparition brutale, sans prodromes, sans signes de localisation neurologique, la ponction lombaire est normale, la recherche de toxiques dans les urines est négative, la glycémie est à 2,34 g/l, mais le malade est sous perfusion de sérum glucosé hypertonique à 10 %, il n'y a pas de corps cétoniques dans les urines, l'azotémie est à 0,32 g/l il n'y a pas de signes de coma hépatique.

- Les examens biologiques sans apporter l'étiologie de ce coma vont montrer :

LES GAZ DU SANG :

- pH 7,30
- PO₂ 48 mm Hg
- PCO₂ 44 mm Hg
- CO₂ plasm. 49,6 vol %

L'IONOGRAMME SANGUIN

Na	138	103	Cl
K	<u>3,7</u>	17,8	RA
	141,7	<u>13,6</u>	Prot:
		134,4	

résultats exprimés en mEq/l

Devant le coma, l'acidose métabolique et le trou anionique modéré, on pratique un dosage d'acide lactique et d'acide pyruvique :

Lactacidémie	306 mg/l
Pyruvicémie	2,20 mg %

Un traitement alcalinisant est institué à base de sérum bicarbonaté isotonique et de THAM qui en 24 heures font disparaître cette acidose. En effet le lendemain on peut observer :

pH	7,35
CO ₂ plasma.	74,3 vol. %
Lactacidémie	165 mg/l
Pyruvicémie	1,44 mg %

Le malade est alors placé sous ventilation artificielle par appareil d'Engström après intubation endo-trachéale puis après trachéotomie. Malgré la ventilation artificielle et la réanimation veineuse, le malade ne sort pas de son coma.

- L'hyperlactacidémie n'est plus en cause.

Il n'y a pas de signe neurologique en foyer, mais un électro-encéphalogramme montre un silence électrique total, ce qui fait arrêter toute réanimation, avec le diagnostic vraisemblable d'hémorragie du tronc cérébral.

AU TOTAL, même après vérification anatomique on ne retrouve aucune cause à cette hyperlactacidémie. Il y avait certes une hypoxie, mais celle-ci est restée modérée à 48 mmHg. Restent le cancer du larynx et les antécédents néoplasiques de ce malade. Il n'y a pratiquement pas dans la littérature de cas d'hyperlactacidémie associé à un cancer viscéral mais on retrouve quelques cas décrits accompagnant une hémopathie maligne.

FIELD et Coll. ont réuni 16 cas d'acidose lactique avec des leucoses aiguës et des hématosarcomes. Parmi sept de ces malades, l'hyperlactacidémie paraît idiopathique, non liée à l'hypoxie, et régressant sous traitement chimiothérapique. L'explication donnée par cet auteur est qu'en cas de production importante de cellules néoplasiques, l'organe atteint est frappé d'anaérobiose relative par compression, contribuant ainsi à une production d'acide lactique.

Le même tableau d'hyperlactacidémie régressive sous l'effet du traitement antimitotique est signalé dans la maladie de HODGKIN par SCHEERER et coll.

Donc on peut admettre dans le cas de notre malade, Mr. T... le rôle prépondérant de l'hypoxie qui a favorisé la production d'acide lactique, alors que le rôle du cancer du larynx n'est pas démontré ici, il peut s'agir d'une simple coïncidence.

.
..

OBSERVATION N° II

Mr. LEM ...

Il s'agit cette fois d'un homme de 66 ans, insuffisant respiratoire chronique, porteur d'une canule de trachéotomie à demeure, qui chaque nuit se ventilait avec un respirateur "Celog".

- Pour la première fois le 16/VII/1969 il présente un grand épisode de cyanose avec crise d'agitation qui dure 20 minutes, puis tout rentre dans l'ordre spontanément.

- Le 8 Août un épisode de délire avec cyanose et crise comitiale va provoquer l'hospitalisation dans le service de Réanimation.

- A l'entrée, l'examen clinique montre un état sub-comateux avec signes de deshydratation évidents, une respiration spontanée minime, le coeur est régulier, le pouls bien frappé, l'examen neurologique montre uniquement une hypotonie généralisée, sans signe neurologique en foyer.

- LA T.A. est à 13 de maxima chez un malade habituellement hypertendu à 24 de maxima.

- Les gaz du sang vont montrer l'existence d'une acidose mixte avec un PH à 7,16

SaO_2 99 % (mais V.A. : 6 litres d'air + 6 l d' O_2)

PaO_2 145 mm Hg

PCO_2 54 mm Hg

CO_2 plasm. 20,3 mEq/l

AU TOTAL donc une hypercapnie modérée, une chute importante du CO_2 plasmatique et un PH très abaissé.

- L'ionogramme sanguin montre :

. un hématoците à 48 %

. Na	166	116	Cl
	3,5	14,2	RA
	<u>169,5</u>	<u>16</u>	Prot.
		146,2	

soit un trou anionique de 23,3 mEq/l

- La PL est normale, l'ECG également
- La RP ne montre aucun signe en foyer
- Les transaminases sont très augmentées

SGOT 650 unités

SGPT 750 unités.

Devant cette acidose et cette détresse cardio-respiratoire, on entreprend une alcalinisation par THAM et sérum bicarbonaté, une respiration assistée à l'Engström et un traitement à visée cardio-vasculaire associant hémisuccinate d'hydrocortisone et isoprénaline.

Malgré le traitement la TA continue de chuter 9 puis 7 enfin 5 à 18 h,30 soit quatre heures après l'admission.

L'importance de l'acidose et l'existence du trou anionique après perfusion de 500 cc de THAM amènent à doser l'acide lactique :

Lactacidémie 410 mg/l

Pyruvicémie 20 mg %

Le traitement est poursuivi mais, on va voir progressivement la TA baisser à 4 puis à 3,5 enfin elle devient imprévisible et le malade va mourir moins de 12 heures après son admission. A noter que pendant ces 12 heures le malade, dont la TA à l'arrivée était à 13 de maxima, est resté en anurie.

L'AUTOPSIE va montrer :

- l'existence d'une hépatite nécrosante prédominante au niveau du lobe droit ;
- l'existence de trois papillomes au niveau du rein gauche et des lésions de néphrite intersticielle subaigue au niveau des deux reins ;
- le cerveau est gros et oedémateux ;
- le colon présente par ailleurs un aspect de nécrose avec suffusions sanguines massives de toute la muqueuse.

Ces faits appellent quelques commentaires, en particulier sur le rôle de la détresse circulatoire et sur celui de la nécrose hépatique. On retrouve également ici, comme dans une observation précédente, l'association d'une néphropathie, d'une hémorragie digestive et enfin d'une insuffisance respiratoire chronique ; ces différentes étiologies sont souvent retrouvées dans les observations d'acidose lactique publiées dans la littérature.

Nous reviendrons ultérieurement sur le rôle respectif de la détresse circulatoire et de la nécrose hépatique.

.
..

OBSERVATION N° III

Mr. LEP ...

- C'est un malade de 73 ans, transféré en Réanimation d'un service voisin pour un arrêt respiratoire de quelques minutes (sans que l'on puisse avoir de certitudes sur la durée exacte de cette apnée) consécutif à une crise comitiale prédominant au membre supérieur droit et à l'hémi-face droite.

On ne lui connaît pas d'antécédent particulier.

- A l'entrée le malade n'était plus conscient, et présentait un signe de BABINSKI bilatéral. Le reste de l'examen clinique ne montre aucune anomalie notable, la TA est à 14/7. L'examen de l'abdomen est normal, en particulier il n'y a pas d'hépatome ni de splénomégalie. Les gaz du sang faits dès l'entrée montrent une hypoxie relativement importante, avec une PO_2 à 60 mm de Hg et 90 % de saturation, le pH à 7,41 avec une PCO_2 à 47 mm de Hg et un CO_2 plasmatique à 67,4 vol %.

- On demande alors un dosage de la lactacidémie et de la pyruvicémie qui donne les résultats suivants :

Lactacidémie	515 mg/l
Pyruvicémie	3,10 mg %

- Ce malade a été intubé et placé sous respirateur d'ENGSTROM avec un mélange comprenant 8 litres d'oxygène et 5 litres d'air à une fréquence de 20/mn.

- Après deux jours de ventilation continue, les gaz du sang sous ventilation artificielle montrent une amélioration sensible avec une PO_2 à 130 mm de Hg, un pH à 7,50, cependant la PCO_2 est à 49 mm de Hg et le CO_2 plasmatique à 85,7 vol %. Comme on peut le voir, la ventilation reste peu efficace, ceci s'explique par des lésions diffuses de type broncho-pneumoniques sur les clichés pulmonaires.

- Ce même jour on pratique un contrôle de la lactacidémie qui est à 223 mg/l, la pyruvicémie s'étant abaissée à 1,9 mg %. Si l'on se rappelle le chapitre de physiopathologie, on peut à peu près avec certitude, incriminer l'hypoxie dans la genèse de

cette hyperlactacidémie ceci est d'ailleurs en partie confirmé par la mesure de l'excès de lactate, qui selon HUCKABEE est caractéristique des hyperlactacidémies par hypoxie.

- Ainsi dans le premier dosage fait peu après l'arrêt respiratoire et avant toute ventilation, la PO_2 est à 60 mm de Hg et l'excès de lactate est égal à :

$$XL = (Ln - Lo) - (Pn - Po) Lo/Po$$

soit $(5,6 - 0,618) - (0,56 - 0,14) 0,618/0,142$

$$XL = 3,3 \text{ mEq/l.}$$

- Après deux jours de ventilation artificielle, si l'on refait ce calcul, alors que la PO_2 est à 130 mm de Hg, on s'aperçoit que l'excès de lactate² est beaucoup plus faible :

$$XL = (2,3 - 0,618) - (0,31 - 0,142) 0,618/0,142$$

$$XL = 1 \text{ mEq/l.}$$

- Alors que la seule modification notable tant au point de vue clinique que biologique est une variation de la PO_2 entre 60 et 130 mm de Hg la différence de l'excès de lactate² qui passe de 3 à 1 mEq/l démontre bien le rôle de l'hypoxie dans la genèse de l'hyperlactacidémie. En effet, on n'a noté aucune modification de la TA, de l'auscultation pulmonaire, de la diurèse, pas d'ictère, pas de signe d'hémorragie externe. Ce malade est décédé deux jours plus tard car devant l'âge avancé, la persistance d'un signe de BABINSKI bilatéral associé à un myosis serré et surtout une raideur de la nuque et une hyper-tonie des membres inférieurs, on a décidé de ne pas le trachéotomiser au 5^e jour d'une intubation endotrachéale et d'arrêter la ventilation.

- Il n'y a pas de vérification anatomique pour opposition familiale. Le diagnostic d'hémorragie cérébro-méningée semble certain. Par ailleurs, l'azotémie normale, l'absence d'hépatomégalie décelable à l'examen physique de l'abdomen, l'absence d'hémorragie extériorisée et de collapsus permettent d'écarter une cause métabolique pour cette hyperlactacidémie qui semble être purement d'origine respiratoire, comme le montre "l'excess lactate" calculé selon la formule d'HUCKABEE :

$$XL = (Ln - Lo) - (Pn - Po) Lo/Po$$

la PO_2 au moment de la prise de sang était à 60 mm de Hg, mais cette prise de sang a été pratiquée environ 20 minutes après l'arrêt respiratoire alors que le malade avait reçu une certaine quantité, impossible à préciser, d'oxygène lors de la ventilation artificielle immédiatement après cet accident. Toutefois, le dosage pratiqué en Réanimation a été fait alors que le malade ne recevait plus d'oxygène depuis une dizaine de minutes. Il y a cependant tout lieu de penser que l'hypoxie a été beaucoup plus intense lors de l'arrêt respiratoire que ne le suppose ce chiffre de 60 mm de Hg. Il est remarquable cependant de voir la lactacidémie passer de 515 mg/l à 223 mg/l alors que la seule modification notable de l'état du malade soit une variation de la PaO_2 de 60 à 130 mm de Mercure.

.
..

OBSERVATION N° IV

Mr. SEM ...

- Malade de 69 ans, pris au hasard d'une série de cirrheses éthyliques dont on étudiait les gaz du sang en fonction de l'ammoniémie et de l'électro-encéphalogramme.

- Comme tous les malades de ce type, celui-ci présentait une hyper-ventilation. Elle est dans ce cas associée à une hyperlactacidémie.

- Après l'exposé de ce cas particulier et un examen des autres chiffres d'acide lactique obtenus chez des malades de ce type, nous essaierons de dégager les notions essentielles existant entre la cirrhose et l'hyperlactacidémie.

. Ce malade de 69 ans présentant une cirrhose éthylique, a été admis à l'hôpital de Bicêtre pour une décompensation ictéro-ascitique.

. La cirrhose est confirmée par les examens suivants :

.. Ponction biopsie hépatique : lésion de fibrose très importante avec Stéatose diffuse.

.. Electrophorèse des protéines : bloc $\beta\gamma$ 51 %

.. Hypoalbuminurie 36 g/l

.. Cholestérol total 1,55 g/l

.. Perturbation des tests de floculation.

.. Urée 0,15 g/l

.. Glycémie 1,36 g/l

.. Ammoniémie 2 mg/l

. L'acide lactique est à 300 mg/l

L'acide pyruvique à 1,8 mg %

. Les gaz du sang montrent une hyperventilation, notion classique au cours des cirrhoses :

..	PH	7,41
..	Sat. HbO ₂	97 %
..	Hématocrite	36 %
..	PaO ₂	90 mm de Hg
..	PaCO ₂	29,5 mm de Hg
..	CO ₂ plasm.	42,3 Vol %
		= 19,01 mEq/l

. Le bilan ionique ne montre pas de trou anionique. L'hypokaliémie rencontrée ici ne trouve aucune explication évidente :

Na	142	111	Cl
		15	RA
K	2,8	18,7	Prot.
	144,8	144,7	

Ces résultats sont exprimés en mEq/l

- La mort va survenir 15 jours plus tard dans un tableau d'encéphalopathie hyperammonémique avec :

- . Coma
- . Hypertonie
- . Flapping
- . Foetor hépatique
- . Hyperthermie.

- Il n'y a pas de vérification anatomique par opposition religieuse.

AU TOTAL, on se trouve devant une hyperlactacidémie modérée à 300 mg/l, chez un homme porteur d'une cirrhose éthylique vérifiée histologiquement avec des lésions de stéatose diffuse. Cette hyperlactacidémie ne s'accompagne pas de trou anionique, pas plus que d'hyperazotémie, ni de diabète. La pyruvicémie par contre est augmentée, l'excès de lactate est modeste, égal à 1,9 mEq/l.

On a vu dans le chapitre de physiopathologie le rôle possible de l'intoxication alcoolique aiguë dans les états d'acidose lactique, rôle qui est bien connu, par contre, et c'est ce que nous nous proposons de faire, il serait intéressant de dégager les relations entre hyperlactacidémie et intoxication alcoolique chronique.

.
..

TABLEAU CLINIQUE DES HYPERLACTACIDEMIES

A partir de ces dix observations personnelles et des autres cas publiés dans la littérature, est-il possible de faire une description clinique et d'établir un tableau biologique de ce syndrome ?

Dans ces dix cas personnels on retrouve de façon constante un trouble de la conscience, accompagné pratiquement toujours d'un collapsus ou tout au moins d'une baisse de la tension artérielle, par contre dans aucun de ces cas, contrairement aux données classiques, on ne retrouve de respiration de KUSSMAUL.

Le tableau suivant va nous permettre de juger de la fréquence des différents signes cliniques rencontrés :

Sexe Age	Troubles de la conscience	Collapsus	Troubles Respiratoires	R.P.	Ventilation Artificielle	Atteinte Hépatique	Troubles Rénaux	Dehy- drata- tion.
F 54	Coma	+	Apnée	Opacités diffuses	+			0
H 69	Coma progressif	0	0	Emphysème	0	Cirrhose		0
H 55	Coma	+	Polypnée	Foyer du sommet D.	0	Cirrhose	Anurie	+++
H 65	Coma	Hypo TA	Dyspnée	Broncho- pneumonie	+		Néphropathie Intersticielle.	0
H 66	Coma	+	Hypo Ventilation	Emphysème	+	Nécrose hépatique		++
F 38	Coma	+	Hyper ventilation	Pneumo- thorax D.	0		Azotémie sup. à 7 g/l	
H 73	Coma	0	Arrêt Res- piratoire	Broncho- pneumonie	+			
H 69		0	Hyper ventilation		0	Cirrhose		
H 60	Coma	0	Apnée	Foyer du sommet gauche	+	Cirrhose	Hyperazotémie 0,90 g/l	
H 39	Coma	+	Hyper- ventilation		+	Nécrose hépatique	Anurie	0

En ce qui concerne le mode de début, les circonstances déclenchantes et le mode d'évolution, il est plus difficile de tirer des conclusions :

Sexe Age	Mode de début	Circonstances déclenchantes	Durée de l'évolution
F 54	Aigu	Intervention Chirurgicale.	Sortie après 15 jours
H 69		Broncho-pneumonie	dcd en 72 heures
H 55	Aigu	Pneumopathie du sommet droit.	dcd en 18 heures
H 65	Aigu	Hémorragie digestiv.	dcd en 12 heures
H 66	Brutal	Collapsus. Crise Comitiale	dcd en 12 heures
F 38	Aigu	Embolie gazeuse	guérie en 72 heures
H 73	Aigu	Arrêt Cardio- Respiratoire	dcd en 48 heures
H 69		Hyperpyruvicémie Maladie de Gayet- Wernicke	dcd (coma hépatique)
H 60	Brutal	Pneumopathie fébrile.	Sorti après 8 jours
H 39	Brutal	Hépatite virale	dcd en 6 heures

Ainsi après l'examen de ces tableaux, on peut voir que les manifestations cliniques de l'hyperlactacidémie sont dominées par une altération de la conscience, aboutissant plus ou moins rapidement au coma, ce fait d'ailleurs est parfaitement en accord avec les publications de TRANQUADA.

En effet celui-ci retrouve :

- sur un total de 46 cas
- dans 15 cas : un coma
- dans 19 cas : un état stuporeux
- dans 9 cas : une confusion et un état de léthargie
- dans 3 cas : aucun trouble

Seuls les trois derniers cas ont survécu, c'est dire l'importance de ce trouble de la conscience aussi bien pour le pronostic que pour le diagnostic de l'affection.

Un second signe relativement important est le collapsus cardio-vasculaire, ou tout au moins une hypotension artérielle, qui dans trois cas sur cinq est resté rebelle à toute thérapeutique. Ce collapsus peut être de toute origine, cardiaque, infectieuse, toxique ... Dans une statistique de 52 malades en collapsus, chez lesquels ils pratiqua un dosage d'acide lactique, PERETZ rapporte 18 cas de lactacidémie supérieure à 9 mEq/l, avec une seule survie. Parmi les autres malades, la variation de la lactacidémie est le reflet fidèle de l'évolution ; lors de son abaissement sous l'effet du traitement, PERETZ a observé huit fois une correction du collapsus, par contre lorsque la lactacidémie reste stable ou a fortiori s'élève, malgré souvent une correction du pH, l'évolution est pratiquement toujours fatale.

Les troubles respiratoires sont également fréquents, puisque retrouvés ici huit fois sur dix, mais alors que dans la littérature on retrouve le plus souvent un trouble du rythme respiratoire à type de respiration de KUSSMAUL, on ne le retrouve jamais ici, au contraire on retrouve trois fois

une hyperventilation avec polypnée, trois fois une pneumopathie aiguë, dans deux autres cas enfin existait une insuffisance respiratoire chronique.

Dans trois cas nous avons mesuré la pression veineuse centrale par un cathéter introduit par voie sous-claviculaire directement dans le confluent veineux de PIROGOFF et poussé jusque dans les cavités droites. SPROULE et PHILLIPSON dans une observation, ont rapporté l'existence d'une hypertension artérielle pulmonaire. Personnellement nous avons obtenu, en ce qui concerne les malades de la première série, pour le malade n° 1 un chiffre de 14 cm d'eau, pour le malade n° 2 un chiffre de 12 cm d'eau, 12 cm d'eau également pour le quatrième malade. Le second malade a reçu un apport liquidien de 4,5 litres durant les 18 heures d'évolution, sa pression veineuse centrale est restée stable et basse, ne dépassant pas 12 cm d'eau. En ce qui concerne la quatrième malade, sa PVC était à 12 cm d'eau, alors qu'elle était en insuffisance cardiaque aiguë et en collapsus.

Si l'on considère que la pression veineuse centrale dans la veine cave supérieure ou dans les cavités droites est un reflet fidèle de la pression artérielle pulmonaire, les chiffres obtenus chez nos trois malades sont des chiffres normaux. On peut donc penser que l'hypertension artérielle pulmonaire, ou tout au moins l'élévation de la PVC, ne représente pas un critère constant dans les états d'acidose lactique, ce qui amène à considérer l'hypertension artérielle pulmonaire observée par SPROULE et PHILLIPSON comme une coïncidence.

Dans le chapitre de la physiopathologie, nous avons vu le rôle essentiel de l'hypoxie au point de vue théorique. Un tableau récapitulatif de la PO_2 de nos dix malades doit nous montrer si cette théorie se vérifie sur des faits cliniques précis :

Sexe	F 54	H 69	H 55	H 65	H 66	F 38	H 73	H 69	H 60	H 39
Age										
PO_2	35	48	91	48	145 ¹⁾	58	60	90	55	65
Acide Lactique	7,7	3,3	6,8	8	4,5	11,7	5,6	3,3	11,6	15,4

1) Malade sous ventilation artificielle.

L'acide lactique est exprimée en mEq/l

Les chiffres de PO_2 chez les six malades de la première série sont tous supérieurs à 35 mm de mercure, or HUCKABEE a montré qu'une hypoxémie n'augmente pas le taux de lactates ni de pyruvates si la PO_2 reste supérieure à 32 mm Hg.

Des études ont été entreprises par ELDRIGE chez des insuffisants respiratoires chroniques ; la PO_2 de tous les sujets était inférieure à 50 mm Hg. Tous ceux présentant une insuffisance respiratoire chronique pure et isolée, avaient une lactacidémie inférieure à 1 mEq/l. Ceux dont la lactacidémie était supérieure à la normale étaient atteints respectivement d'une broncho-pneumonie, d'une hémorragie pour ulcère gastro-duodénal, d'une leucose aigue, d'une maladie de HODGKIN et enfin d'un infarctus du myocarde.

Les poussées d'insuffisance respiratoire aigue ont également été étudiées par BLAYO et GAUDEBOUT à l'hôpital Claude Bernard. Ces auteurs ont exploré 15 emphysémateux en poussée d'IRA ; chez aucun de ces malades la lactacidémie n'a été supérieure à 3 mEq/l, alors que les chiffres de PO_2 oscillaient entre 29 et 55 mm Hg.

AU TOTAL si devant ces données on peut admettre que l'hypoxémie même importante n'entraîne pas d'élévation notable de la lactacidémie, il faut bien alors envisager, ceci en accord avec la physiopathologie, un mécanisme particulier au niveau des cellules qui permette à celles-ci une extraction privilégiée de l'oxygène. Cependant jusqu'à ce jour, il n'a pas été donné d'explication en faveur ou contre cette hypothèse.

Dans le chapitre des troubles respiratoires, il convient ici de s'arrêter sur le cas de la quatrième malade de la première série, celle d'une hyperlactacidémie majeure au cours d'une hyperventilation avec pH alcalin. Rappelons en un seul tableau les données cliniques et biologiques de cette malade :

Dates	Dosage Initial	13-IX	14-IX	15-IX
PO_2 mm Hg	110	58	60	
pH	7,24	7,45	7,48	
Acide Lactique	129 mg/l	1060	658	141
Etat Clinique		Pneumothorax de la grande cavité	Persistance d'un petit PMO	Disparition du PMO
		Polypnée 40/mn	Polypnée 20-25/mn	Pas de Polypnée

On peut ainsi établir le parallélisme entre l'hyperlactacidémie et la polypnée, sans écarter totalement, comme on l'a vu, le rôle de l'hypoxie présente.

LISSAC et AMSTUTZ sur les 13 cas publiés en 1966 rapportent 3 cas avec un pH à 7,54 - 7,55 et 7,55 et une PO_2 inférieure dans les 3 cas à 22 mm Hg. TRANQUADA dans sa série de 46 cas retrouve 2 cas avec alcalose respiratoire et pH supérieur à 7,45.

Si les cas d'hyperventilation avec hyperlactacidémie ne sont pas très fréquentes dans la littérature, l'expérimentation animale et chez des sujets humains volontaires est très vaste.

Nous avons une nouvelle fois recours aux travaux de HUCKABEE chez l'homme, puis chez le chien.

Chez l'homme, après une hyperventilation volontaire de 15 minutes, existe dans tous les cas une augmentation de la lactacidémie, celle-ci d'ailleurs toujours modeste, ne dépassant pas 2 mEq/l. Ces hyperventilations volontaires sont pratiquées soit à l'air libre, soit dans une atmosphère d'oxygène pure et dans tous ces cas apparaît une hyperlactacidémie. La même expérience réalisée dans une enceinte renfermant 5 % de CO_2 montre l'absence d'hyperlactacidémie.

D'où une des explications physiopathologiques du phénomène : la baisse de la PCO_2 intra-cellulaire inhiberait le système malato-oxalo-acétate indispensable à l'entretien du cycle de KREBS, celui-ci bloqué, l'acide pyruvique s'accumule et l'acide lactique se forme.

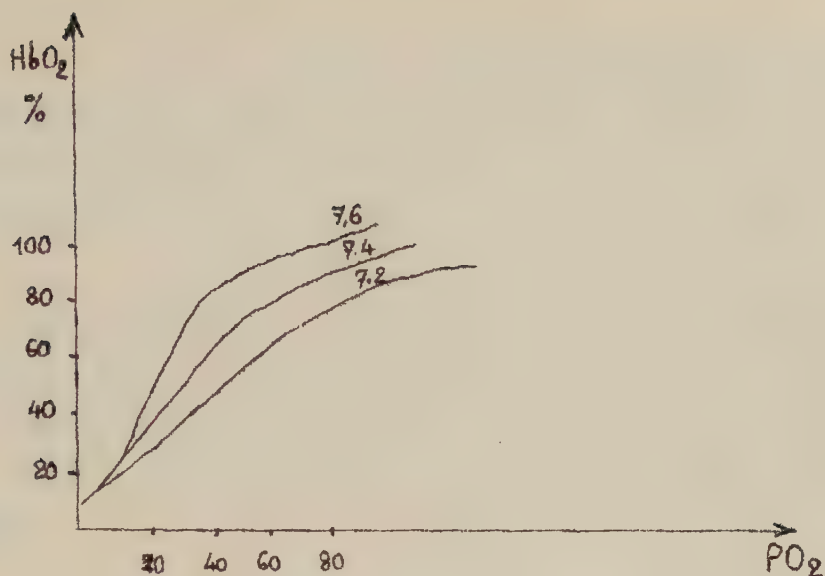
On trouve également une seconde théorie pour expliquer la formation de cette hyperlactacidémie, l'hyperventilation volontaire prolongée entraîne une augmentation de l'effort

musculaire, celui-ci entraînant une hypoxie localisée au niveau des muscles considérés, d'où une production locale augmentée d'acide lactique.

Cette seconde théorie cependant, si elle peut être acceptée en cas d'hyperventilation volontaire chez l'homme, on ne peut en aucun cas la retenir chez l'animal car l'hyperventilation chez un chien ventilé passivement par une pompe entraîne des résultats identiques à ceux obtenus chez l'homme, aussi bien pour une respiration à l'air, à l'oxygène pur ou avec un mélange contenant 5 % de CO_2 ce qui est tout à fait en faveur de la première théorie.

Il existe actuellement deux autres théories pour expliquer l'hyperlactacidémie avec alcalose gazeuse. La première, c'est que l'augmentation du pH augmente la glycolyse, entraînant une augmentation de la production de pyruvate telle que le cycle de KREBS serait débordé. La seconde est beaucoup plus séduisante, puisqu'elle fait intervenir la dissociation de l'oxyhémoglobine, elle est due à PETERS et VAN SLYKE.

Si l'on reporte la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine en fonction de la PO_2 on s'aperçoit que cette courbe se déplace vers la gauche lorsque le pH s'élève, l'oxyhémoglobine délivrant moins d'oxygène aux tissus.



Tels sont donc les résultats et les conséquences de l'hyperventilation aiguë.

Le problème de l'hyperventilation chronique est tout différent. Nous emprunterons à M.C. BLAYO et J. LISSAC les 3 cas qu'ils ont publiés au cours des journées de Réanimation de Claude Bernard en 1964 :

Diagnostic	pH	PCO ₂	Lactates	CO ₂ Plasm	Na	Cl	Trou anionique
Emphyse	7,57	21,5	2,89	20	146	110	4
Polymyélite	7,49	29,2	1,94	22,6	149	112	2,4
Emphyse	7,52	23,3	1,89	19,4	148	114	2,6

La PCO₂ est exprimée en mm de mercure

Les Lactates, Na Cl et CO₂ plasm. sont exprimés en mEq/l.

Ainsi, en cours d'hyperventilation chronique, on ne retrouve pas d'hyperlactacidémie, le pH est alcalin et la baisse des bicarbonates est compensée à long terme par une élévation du chlore dans la colonne des anions.

Ces troubles de la ventilation retrouvés huit fois sur dix, ne sont pas les seules lésions associées à l'hyperlactacidémie, comme en témoigne le tableau suivant ; on peut en effet observer que dans la totalité des dix cas, existe une origine métabolique associée, hépatique, rénale ou diabétique

Sexe Age	Lactates mg/l	Affections Respiratoires	Lésions Associées
F 54	700	Apnée Encombrement resp.	Diabète, Intervention Chirur. Phenformine
H 69	300	Emphysème	Cancer du larynx Hyperglycémie
H 55	610	Pneumopathie du sommet droit	Coma diabétique Anurie
H 65	730	Broncho-Pneumonie	Hyperglycémie. Néphropathie Intersticielle
H 66	410	Emphysème	Nécrose hépatique
F 38	1060	Pneumothorax Droit	Néphropathie Intersticielle
H 73	515	Broncho-pneumonie	Hémorragie cérébrale
H 69	300		Cirrhose
H 60	1050	Pneumopathie du sommet gauche	Hyperammoniémie
H 39	1412		Hépatite

Sur ces dix malades on retrouve cinq fois la notion, soit de diabète connu et traité, soit d'hyperglycémie importante. Il s'agissait en effet :

- d'un coma diabétique, antérieurement traité par l'insuline ;
- d'un diabète traité depuis 18 mois par 100 mg de phenformine ;
- de trois hyperglycémies, dont l'une peut s'expliquer par la perfusion de sérum glucosé hypertonique, mais dont les deux autres semblent être des diabètes vrais, non antérieurement connus ; ces malades présentaient respectivement une glycémie à 2,16 g/l et 2,30 g/l avec glycosurie et n'avaient pas été perfusés auparavant et de plus étaient à jeun au moment des prises de sang.

A l'occasion de l'observation 1 (diabète traité par la phenformine) et de l'observation 2 (coma diabétique traité par l'insuline) une revue de la littérature s'impose pour dégager les notions actuelles concernant les relations du diabète et de l'acidose lactique. Quelques chiffres permettront d'abord de voir la fréquence du diabète dans les différents cas d'acidose lactique publiés dans la littérature :

Auteurs	Nbs de Cas	Nbs de diabètes	Observations particulières
TRANQUADA	46	26	Hôpital à orientation diabétologique
DEROT ET Coll....	4	4	Statistique de 189 comas diabétiques dont 4 acidoses lactiques et 17 comas hyperosmolaires.
LISSAC ET AMSTUTZ	13	0	Statistique réalisée à l'Hôpital Claude Bernard à Paris
AZERAD	7	7	Statistique établie au service de nutrition de l'Hôpital Tenon à Paris
CAS PERSONNELS.	10	5	Hôpital de Bicêtre, Service de Monsieur le Professeur DEPARIS

L'orientation diabétologique des malades étudiés par TRANQUADA est encore confirmée par les chiffres suivants, cependant ceux-ci montrent qu'il n'y a pas de différence significative entre la lactacidémie d'un diabétique et d'un non diabétique :

Sur 103 malades hospitalisés et pris au hasard, TRANQUADA retrouve :

83 diabétiques, avec des lactates moyens à $1,22 \pm 0,51$ mEq/l

" pyruvates " à $0,189 \pm 0,078$ mEq/l

20 non diabétiques avec des lactates moyens $1,58 \pm 0,76$ mEq/l

pyruvates " à $0,214 \pm 0,076$

WATKINS et Coll. en mars 1969 publient une série de 23 comas diabétiques avec acidose majeure : tous ont une lactacidémie inférieure à 3 mEq/l exceptés trois malades, le premier avait présenté une hémorragie intestinale gravissime, le second présentait une intoxication par l'oxyde de carbone, le troisième était atteint d'insuffisance rénale chronique.

Si l'on reprend les 26 malades diabétiques de la série des 46 cas de TRANQUADA on s'aperçoit que ces 26 cas présentaient souvent deux, puis trois causes associées ; en effet, on retrouve 11 fois une néphropathie aiguë ou chronique, 10 fois un infarctus du myocarde ou un choc cardiogénique, 4 fois une pneumopathie aiguë, 3 fois une pancréatite, 3 fois une septicémie à germe Gram - 1 fois enfin une intoxication alcoolique aiguë et 1 fois la prise de Phenformine. Nous reviendrons plus loin sur le problème de la Phenformine.

POTON, GIBAUD et Coll. à Saint-Etienne ont étudié la lactacidémie à jeûn de 83 diabétiques réunissant 250 dosages. Les chiffres obtenus montrent que 80 % des dosages effectués sont inférieurs à 2 mEq/l. Les trois cas où la lactacidémie mesurée était très augmentée, avaient présenté l'un une congestion pulmonaire, l'autre un coma hypo-glycémique à la suite d'un traitement associant Insuline ordinaire, I.P.Z. et Phenformine, le troisième un infarctus du myocarde.

Il ressort de ces faits deux constatations essentielles

- la première est que chez le diabétique équilibré, soit uniquement par le régime, soit avec de l'insuline ou des anti-diabétiques oraux, la lactacidémie moyenne est semblable à la lactacidémie moyenne des sujets non diabétiques, donc le diabète n'est pas en lui même responsable des hyperlactacidémies.

- la seconde constatation est la remarquable fréquence des hyperlactacidémies lors des complications du diabète. Mais alors la question se pose de savoir pourquoi un sujet fera plus volontiers une acido-cétose qu'une acidose lactique. Il semble qu'il existe des complications électives qui entraîneront avec prédilection une acidose lactique, ce sont les hypoxies cellulaires avec défaillance cardiaque, les pneumopathies aiguës par l'hypoxie qu'elles entraînent, enfin les néphropathies et en premier lieu les pyélonéphrites aiguës.

On a également beaucoup incriminé la phenformine dans la genèse des hyperlactacidémies. La littérature abonde de publications que nous allons maintenant évoquer.

LA PHENFORMINE

De très nombreux travaux concernant ce produit ont été entrepris. En France, AZERAD a expérimenté ce produit dans sa forme instantanée retard et rapporte 100 cas traités de diabète aussi bien de diabète du sujet jeune que du diabète de la cinquantaine. Il donne les chiffres suivants du taux moyen de la lactacidémie

- sujets normaux	103 mg/l
- " traités par insuline	137 mg/l
- " " " sulfamides ...	124 mg/l
- " " " Phenformine ..	187 mg/l
- " " " diméthylbiguanide .	138 mg/l

Il semble donc que la phenformine élève le taux de l'acide lactique ; mais jamais cette élévation n'est importante et de plus elle est toujours transitoire, dépassant rarement huit jours après l'installation du traitement. Cette élévation étant indépendante, selon AZERAD, de la dose et de la durée du traitement. Dans sa série de 46 acidoses lactiques supérieures à 7 mEq/l, TRANQUADA rapporte 26 cas de diabète dont un seul traité par la phenformine, avec aucune autre maladie reconnue. Cet auteur par ailleurs rapporte trois autres acidoses lactiques induite par la phenformine chez des insuffisants rénaux aigus et chroniques, chez lesquels on ne retrouve aucune autre cause, en dehors de la néphropathie et de la prise de phenformine, susceptible d'induire une acidose lactique.

On retrouve difficilement dans la littérature d'autres cas d'acidose lactique vraie induite par la phenformine seule ; l'observation de RENDU et DEUIL en France montre l'association

d'une hépatite subaigue, celles de BERNIER, MILLER et SPINGATE de Cleveland montrent l'association dans un cas d'infarctus du myocarde, dans l'autre d'infarctus mésentérique ; GOTTLIEB, DUBERSTEIN et MILLER à New York rapportent également un cas d'acidose lactique observée à la suite d'un traitement par la phenformine, mais cette fois on retrouve un collapsus de douze heures associé ; ces observations sont nombreuses dans la littérature mais pratiquement chaque fois on retrouve une autre cause associée à la prise de phenformine. C'est le cas pour cette observation personnelle, où l'on retrouve une anoxémie persistante par défaut de ventilation.

Parfois cependant un surdosage en phenformine peut induire chez un diabétique traité une acidose lactique. C'est le cas d'une observation publiée par PROCTOR et STOWERS en 1967 :

"Il s'agit d'une femme de 64 ans traitée par 100 mg/24 h. de phenformine et bien équilibrée. Une seule prise accidentelle de 150 mg un jour, alors que le traitement était commencé depuis un an, entraîne des douleurs abdominales brutales avec des vomissements. A l'examen existait une respiration de KUSSMAUL avec hypothermie, un examen neurologique normal, une TA à 9,5/6. Pas de sucre ni d'acétone dans les urines. Un ionogramme sanguin était normal avec une glycémie à 1,40 g/l, un CO_2 total à 5,8 mEq/l ; la lactacidémie était à 26,7 mEq/l soit 2400 mg/l, mais on n'a pas de notion sur le pH ni sur la pyruvicémie. Le traitement symptomatique alcalinisant et vaso-presseur est resté inefficace, la malade meurt d'un arrêt cardiaque brutal 48 heures après les premiers signes. L'autopsie ne montre aucune anomalie notable."

Cette observation prouve indubitablement la responsabilité de la phenformine. Mais les observations de ce type, où l'on ne peut rien incriminer dans la genèse d'une acidose lactique hormis la phenformine sont rares pour ne pas dire exceptionnelles, aussi le rôle de celle-ci comme cause d'une hyperlactacidémie est loin d'être prouvé, cependant on ne peut nier son rôle favorisant dans le déclenchement d'une hyperlactacidémie, particulièrement en cas de néphropathie, comme le prouvent également les chiffres d'AZERAD, et surtout le grand nombre d'observations qui ont incriminé la phenformine.

Récemment AZERAD, en Novembre 1969, rapporte 7 cas de coma par acidose lactique chez des diabétiques traités par la phenformine, tous ont plus de 65 ans et tous présentent une affection associée, cancer du pancréas, cirrhose, nécrose hépatique, hémorragie digestive, néphropathie

Le mécanisme d'action de la phenformine, ou tout au moins ce que l'on en connaît, permet de comprendre son action dans la formation des ions lactates.

Pour STIENER et WILLIAM, la phenformine bloquerait le cycle tricarboxilique de KREBS par action en particulier au niveau de la succino-deshydrogénase et de la cytochrome-oxydase des mitochondries.

WALKER, LINTON et THOMSON rapportent par ailleurs une série d'expériences très intéressantes qui semblent innocenter, en partie au moins, la phenformine, en ne lui accordant qu'un tout petit rôle dans la genèse de l'acidose lactique. En imposant un exercice musculaire modéré à des sujets jeunes, et en dosant lactates et pyruvates avant, juste après et 15 minutes après l'effort, ils constatent :

I- Que les lactates et les pyruvates restent stables chez des sujets normaux.

II- Que les résultats sont à peu près identiques chez des sujets diabétiques équilibrés par l'insuline.

III- Que pour des sujets traités par la phenformine et présentant un diabète stable, on note quelquefois une ascension parallèle des lactates et des pyruvates, mais que celle-ci est transitoire. Quinze minutes après l'effort, le taux des lactates et des pyruvates est revenu à la normale.

IV- Qu'enfin chez des sujets traités par la phenformine et présentant un diabète instable, l'élévation des lactates et des pyruvates est importante et durable. Ces auteurs proposent également une autre hypothèse pour expliquer ces états d'acidose : constatant la bonne tolérance du produit chez les sujets âgés et le rôle de la phenformine pour stimuler l'insuline endogène, ils pensent que chez les sujets jeunes, la phenformine, ne pouvant agir sur l'insuline endogène, puisqu'elle est inexistante, s'accumule et produit un effet toxique au niveau des cellules.

Quel est le rôle de l'intervention chirurgicale chez notre première malade ? LEIBEL et WRENSHALL en 1965 ont fait une revue générale de la littérature à ce sujet. Leur conclusion, en accord avec les publications antérieures, tendait vers ces critères :

I- Traiter les diabètes du sujet jeune par l'insuline.

II- En ce qui concerne les diabètes du sujet âgé, traité soit uniquement par le régime, soit par l'association régime plus anti-diabétiques, a fortiori si celui-ci est la phenformine, pour éviter l'apparition d'une acidose lactique, il fallait entreprendre un traitement par l'insuline et abandonner les anti-diabétiques oraux dans trois circonstances :

- a- apparition d'une néphropathie
- b- apparition d'une affection intercurrente
- c- avant une intervention chirurgicale.

Ainsi chez notre première malade, l'intervention chirurgicale a précipité l'apparition de l'acidose lactique, celle-ci favorisée par le diabète et la phenformine et déclenchée par une anoxémie persistante.

AU TOTAL, mais en aucun cas il ne peut s'agir d'une conclusion, ni d'un point final, l'acidose lactique ne paraît pas être spécifiquement une complication du diabète, bien au contraire puisque son taux chez le diabétique est voisin de celui du sujet normal, mais on peut par contre dire que l'acidose lactique est une complication des "complications" du diabète, en premier lieu desquelles il faut citer les infections, en particulier rénales et pulmonaires, et les coronarites.

On retrouve également trois fois sur ces dix observations la notion de néphropathie, une fois une anurie terminale, les deux autres fois une néphropathie intersticielle. Mais on retrouve six fois sur dix une atteinte hépatique, deux fois une nécrose cellulaire hépatique avec élévation des transaminases SGPT, et quatre fois une cirrhose éthylique. Si la première notion est bien connue maintenant depuis les publications de PERRET et coll., le rôle de l'intoxication alcoolique chronique dans la genèse des hyperlactacidémies a beaucoup moins attiré l'attention des cliniciens jusqu'à présent.

Le rôle de la nécrose cellulaire hépatique

Si l'on se rappelle le rôle important du foie dans la dégradation de l'acide lactique, il est facile de concevoir une hyperlactacidémie lors des grandes destructions du parenchyme hépatique. Cependant ce n'est qu'en 1967 que Claude PERRET et Coll. à Lausanne ont montré la fréquence des nécroses hépatiques dans les acidoses lactiques. Cet auteur rapporte cinq cas de nécrose hépatique massive, associée trois fois à un choc terminal, ce qui ressemble étrangement à l'évolution de deux de nos malades. Mais le premier, en plus de l'atteinte hépatique et du choc, avait encore d'autres raisons de faire une hyperlactacidémie, il était d'une part insuffisant respiratoire chronique avec à l'autopsie un emphysème diffus et une congestion importante, et d'autre part présentait une néphropathie avec trois papillomes volumineux au niveau du rein gauche et des lésions bilatérales de néphropathie intersticielle, par contre son myocarde était intact ; le second malade semble par contre avoir fait une acidose lactique consécutive à une nécrose hépatique pure.

Le rôle de l'intoxication alcoolique chronique

Quatre de nos malades présentaient une cirrhose alcoolique. Si l'on reprend la série de dosages pratiqués dans le service chez des malades présentant soit un coma hyperammonémique, soit une décompensation ictéro-ascitique de leur cirrhose, on s'aperçoit que les résultats sont relativement cohérents, comme le montre le tableau suivant :

TABLEAU 1

Sexe Age	Amm.	Pyr.	Lact.	Diagnostic	Remarques Particulières
H 68	0,90	0,17	1,65	Décompensation ictéro-ascitique	Tuberculose pulmo- naire associée
H 61	1,50	0,56	4,4	Coma hépatique	Glycémie à jeun : 2,04 g/l néphropathie intersticielle
F 46	1,80	0,148	1,65	Coma hépatique	
F 48	2,45 0,90	0,15 0,22	1,2 2,2	Coma hépatique	DCD
H 38	2,30	0,29	2,45	Coma hépatique	DCD
H 58	1,98	0,29	1	Cirrhose	Cancer secondaire du foie
F 61	1,80	0,49	2,45	Cirrhose	
F 54	1,95 1,10	0,14 0,50	1,5 3,5	Cirrhose	
F 58	1,5	0,17	2,2	Cirrhose	
H 63		0,31	3,3	Cirrhose décom- pensée	
H 65		0,21	2,45	Cirrhose décom- pensée	
H 69		0,14	1,65	Cirrhose décom- pensée	

L'ammoniémie est exprimée en milligramme par litre. La normale est de 0,50 mg/l.

La lactacidémie et la pyruvicémie sont exprimées en mEq/l.

Sur ces douze malades, avec un total de 14 dosages de pyruvicémie couplée à la lactacidémie, il est remarquable de voir que cette dernière reste pratiquement toujours dans les limites de la normale.

On ne retrouve que 3 chiffres supérieurs à 3 mEq/l, le taux le plus élevé à 4,4 mEq/l est retrouvé chez un homme qui par ailleurs était porteur d'un diabète (glycémie à jeun : 2,04 g/l en dehors de toute perfusion) et d'une néphropathie intersticielle probable.

Chez ce même malade, le seul de la série d'ailleurs, on retrouve un excès de lactate égal à 3,1 mEq/l. Ainsi donc chez cet homme on retrouve un diabète modéré, une néphropathie intersticielle et un excès de lactate à 3,1 mEq/l, c'est dire que cette hyperlactacidémie n'est pas en relation uniquement avec l'atteinte hépatique.

Par contre chez tous les autres malades l'excès de lactate n'est pas significatif, l'élévation de la lactacidémie étant parallèle dans ce cas à l'élévation de la pyruvicémie. C'est ce qui est visible sur le tableau suivant :

TABLEAU N° 2

Sexe Age	Lactacidémie	XL	PaO ₂	Glycémie	Urée
H 68	1,65	inf à 1	83	0,90	0,42
H 61	4,4	3,1	73	2,04	1,45
F 46	1,65	inf à 1	89	1,02	0,15
F 48	2,2	1,4	75	1,30	0,23
H 38	2,45	1,2	56	1,60	1,88
H 58	1	inf à 1	64	0,80	0,41
F 61	2,45	inf à 1	70	1,46	0,32
F 54	3,5	1,5	75	1,11	0,15

Dans ce tableau l'urée et la glycémie sont exprimés en g/l ; la PaO₂ en mm de Hg, la lactacidémie et l'excès de lactate en mEq/l.

En résumé sur quatorze dosages effectués sur des cirrhotiques en décompensation, on retrouve constamment une élévation de la pyruvicémie, six fois une lactacidémie normale, cinq fois une lactacidémie comprise entre 2 et 3 mEq/l, enfin trois fois un chiffre supérieur à 3 mEq/l, mais nous avons vu le cas particulier de ces malades.

Au total donc on peut dire que l'intoxication alcoolique chronique n'a que peu d'incidence sur le taux d'acide lactique de l'organisme, qui n'est que légèrement augmenté à cause d'une élévation parallèle de la pyruvicémie, une élévation plus importante de la lactacidémie doit faire rechercher une cause associée : rénale, pulmonaire ou cardio-vasculaire le plus souvent.

TRANQUADA dans ses 46 cas rapporte six observations de malades présentant une cirrhose éthylique mais chaque fois existait une lésion associée (diabète, néphropathie, infarctus du myocarde), le taux d'acide lactique est très important alors que le taux d'acide pyruvique n'est que modérément augmenté. Mais contrairement aux 12 malades du tableau 1, qui dans la majorité présentaient une cirrhose éthylique pure, les cas rapportés par TRANQUADA présentaient tous, sans exception, une lésion organique majeure qui à elle seule pouvait provoquer une telle acidose lactique.

Bien que la fonction du foie consiste à éliminer le lactate à partir du sang de la veine Porte, on peut affirmer qu'au cours des intoxications alcooliques chroniques pures l'élévation de la lactacidémie est toujours modérée, en rapport le plus souvent avec une hyper-pyruvicémie plutôt qu'avec un dysfonctionnement hépatique.

Par contre au cours de l'intoxication alcoolique aiguë, l'hyperlactacidémie est fréquente et son mécanisme bien connu : la lacticodeshydrogénase est utilisée pour la transformation de l'alcool éthylique en acétaldéhyde, la voie normale de transformation par cet enzyme de l'acide lactique en acide pyruvique est bloquée et l'acide lactique s'accumule. TRANQUADA rapporte 4 cas d'acidose lactique observée au cours d'intoxication alcoolique aiguë et le chiffre record de lactacidémie à 35,8 mEq/l a été relevé au cours de l'une d'elles.

Il convient donc de bien distinguer l'hyperlactacidémie observée au cours de l'intoxication alcoolique aiguë qui est la conséquence directe de l'intoxication par "consommation" de la lactico-deshydrogénase, et hyperlactacidémie au cours de l'intoxication alcoolique chronique qui peut être modeste, en relation avec une hyperpyruvicémie, ou qui peut être importante, associée alors à une lésion organique qui en elle-même serait capable d'induire seule une telle perturbation métabolique.

Enfin on retrouve une fois l'existence d'un cancer du larynx et nous avons vu à ce sujet la fréquence élevée des hyperlactacidémies au cours des hémopathies, mais il n'existe pratiquement aucun cas où s'associent une tumeur maligne viscérale et une acidose lactique.

Tels sont les différents signes cliniques observés chez nos dix malades. En comparant ces résultats avec ceux de différents auteurs comme TRANQUADA, WATERS et AZERAD on peut essayer d'établir un tableau clinique de cette affection. Il s'agit le plus souvent d'une perte de connaissance brutale qui dans 50 % des cas environ, est associée à un collapsus ou à une hypotension artérielle majeure ; cette perte de connaissance brutale aboutit rapidement au coma, mais s'accompagne d'un examen neurologique strictement normal.

Le diagnostic ne peut pratiquement pas se faire cliniquement car en dehors du coma et du collapsus, il n'existe aucun signe spécifique de cette affection. La notion de diabète, surtout s'il s'agit d'un sujet âgé traité par la phenformine, associée à des signes pulmonaires ou à une néphropathie, permettrait d'évoquer le diagnostic, mais l'extrême rareté de ce syndrome fait que celui-ci n'est pour la plupart du temps qu'évoqué devant une acidose métabolique et seulement confirmé

par le dosage biologique de l'acide lactique, ce qui retarde d'autant plus le diagnostic et ce qui aggrave d'autant plus le pronostic;

Ainsi donc, si le diagnostic est fait sur les examens paracliniques, quel est alors le tableau biologique "caractéristique" de cette affection ?

TABLEAU BIOLOGIQUE DES HYPERLACTACIDEMIES

Si l'on ne peut affirmer l'hyperlactacidémie que sur le dosage direct de l'acide lactique dans le sang par l'une des méthodes énoncées précédemment, deux examens sont fondamentaux pour l'orientation du diagnostic.

Il s'agit de l'ionogramme sanguin, examen de routine, et du dosage des gaz du sang, examen courant d'un service de Réanimation polyvalente, mais qui reste encore trop souvent un examen d'exception dans un service de Médecine Générale. Ces deux examens permettent de porter le diagnostic d'acidose métabolique, dont la recherche étiologique devra comporter entre autre un dosage d'acide lactique.

Dans les dix cas personnels d'hyperlactacidémie, les chiffres obtenus avant tout traitement étaient les suivants :

PO_2 et PCO_2 sont exprimés en MM de mercure

SaO_2 est exprimée en pourcentage

Le CO_2 plasmatique est exprimé en volume pour cent

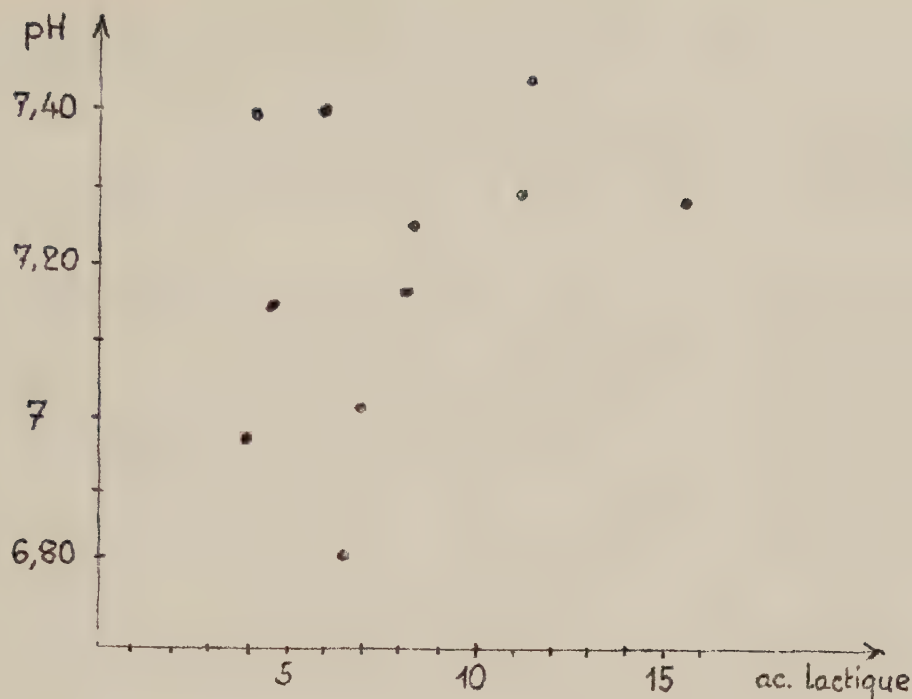
La lactacidémie est exprimé en mg/l et en mEq/l

Sexe Age	pH	PO ₂	SaO ₂	CO ₂ plasm.	PCO ₂	Acide lactique mg/l mEq/l	
F 54	7,18	35	52	52,3	60	700	7,7
H 69	7,30	48	78	49,6	44	300	3,3
H 55	6,83	91	84	10,5	24,5	620	6,8
H 65	7,27	56	84	58,1	55	730	8
H 66	7,16	145		42	54	410	4,5
F 38	7,45	58	93	51	33	1060	11,7
H 73	7,41	60	90	67,4	47	515	5,6
H 69	7,41	90	97	60,3	29,5	300	3,3
H 60	7,30	55	84	76,4	66	1050	11,6
H 39	7,29	65	90	27,2	24,5	1412	15,4

Il est remarquable de voir d'après ce tableau qu'il n'existe pas de relation entre le pH et le taux de lactates sanguins, ceci apparait encore plus clairement sur le graphique suivant. Cependant le pH est pratiquement toujours sur le versant acide, exception faite des malades qui présentaient une hyperventilation.

les pH sont inscrits en ordonnée

la lactacidémie, exprimée en mEq/l, est inscrite en abscisse.



Ainsi devant une acidose métabolique dont la cause n'est pas évidente comme dans l'acido-cétose diabétique, l'insuffisance rénale ou diverses intoxications (aspirine, éthylène-glycol...) il convient de doser l'acide lactique, ce dosage devra être couplé avec celui de l'acide pyruvique.

Le critère décisif d'acidose lactique est l'élévation de l'acide lactique au delà de 7 mEq/l ; quant à l'acide pyruvique, dont la normale est de 0,142 mEq/l, ce qui correspond à 0,8 mg pour 100 ml, il faudra toujours le doser simultanément, étant donné la similitude et l'équilibre métabolique de ces deux acides. Ce dosage d'acide pyruvique permet de distinguer les hyperlactacidémies avec hypoxie des hyperlactacidémies sans hypoxie. Rappelons ici la notion "d'excès lactate" proposé par HUCKABEE, caractéristique de l'hypoxie :

$$XL = (Ln - Lo) - (Pn - Po) (Lo/Po)$$

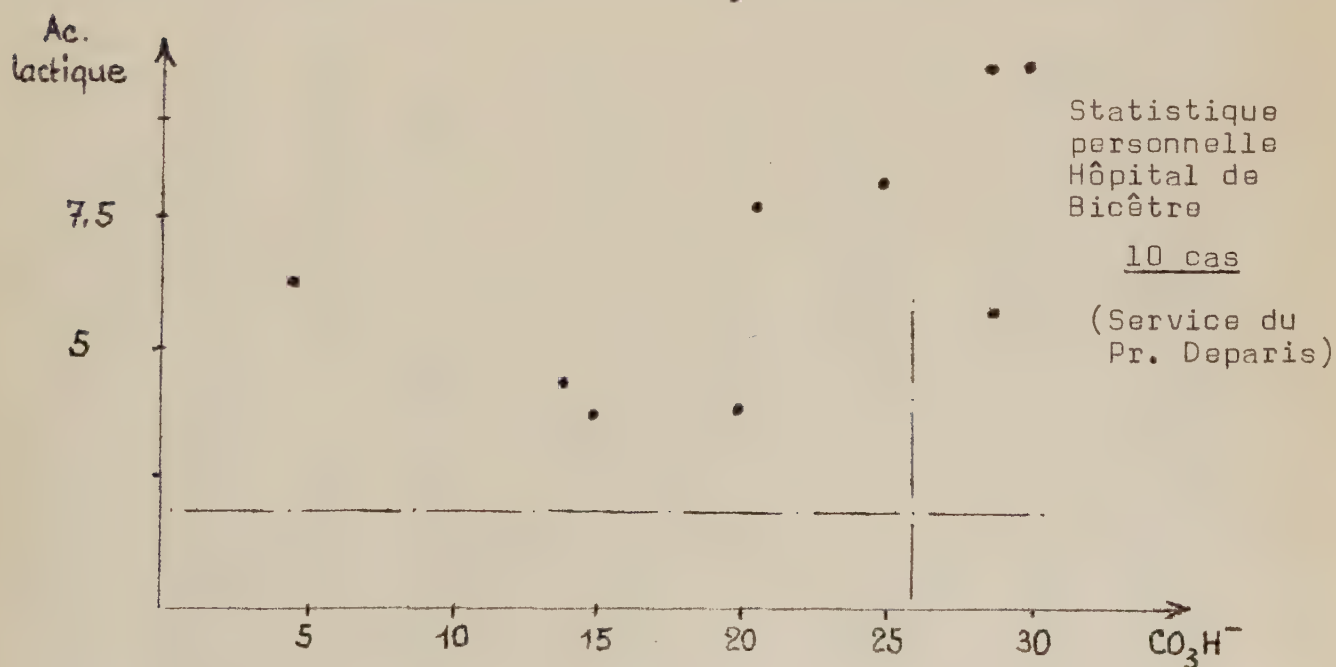
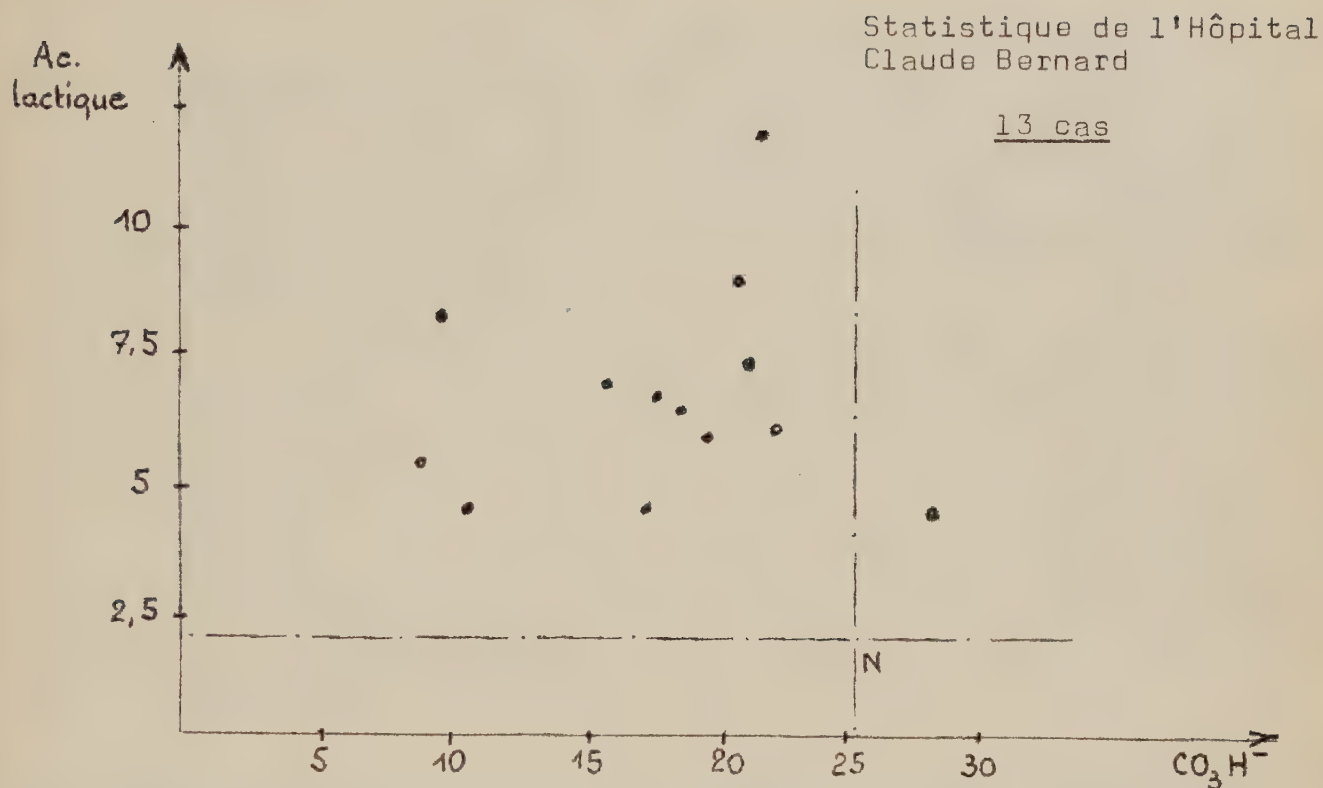
On a vu dans le chapitre de physiopathologie la signification des différents termes de cette équation.

Il est également intéressant de considérer les variations de l'ionogramme sanguin, résultats exprimés en mEq/l :

Sexe Age	Na	K	Cl	RA	Protides	Trou anionique	Lactates	Pyruvates
F 54	131	3	103	22	16,3		7,7	0,5
H 69	138	3,7	103	21		5	3,3	0,4
H 55	108	7,7	79	4	14,7	19	6,8	
H 65	134	3,7	87	25	15,6	12,6	8	0,6
H 66	166	3,5	116	14,2	16	23,3	4,5	0,32
F 38	141	4,4	101	30	12	2,4	11,7	0,57
H 73	126	3,5	78	29	15,8	16	5,6	0,55
H 69	142	2,8	111	15	18,7		3,3	0,30
H 60	130	3,3	80	28,5	11,6	12,2	11,6	0,55
H 39	119	7,4	83	10	15,2	17,2	15,4	1,12

Dans la majorité des cas la baisse des bicarbonates apparaît, modérée le plus souvent mais parfois considérable, comme dans le cas du troisième malade avec un chiffre à 4 mEq/l.

L'existence du trou anionique, c'est à dire un déficit dans la colonne des anions par rapport aux cations, calculé selon la formule : $(Na + K) - (Cl + CO_3H^- + Protides)$ est moins constante, mais relativement fréquente, d'autant qu'il existe quelque fois une hyperkaliémie et surtout une hypochlorémie, ce qui apparaît clairement chez plusieurs de nos malades.



Sur ces deux graphiques, l'acide lactique est représenté en ordonnée
la RA en abscisse, toutes deux exprimées en mEq/litre

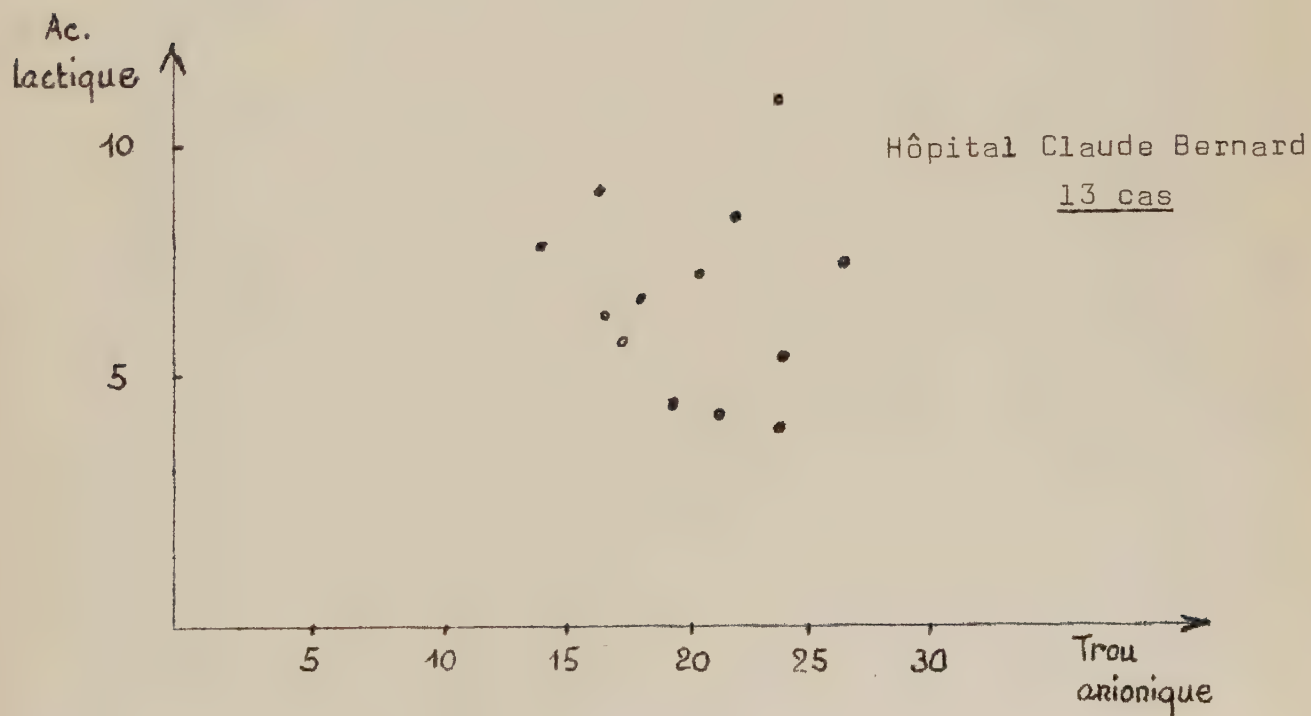
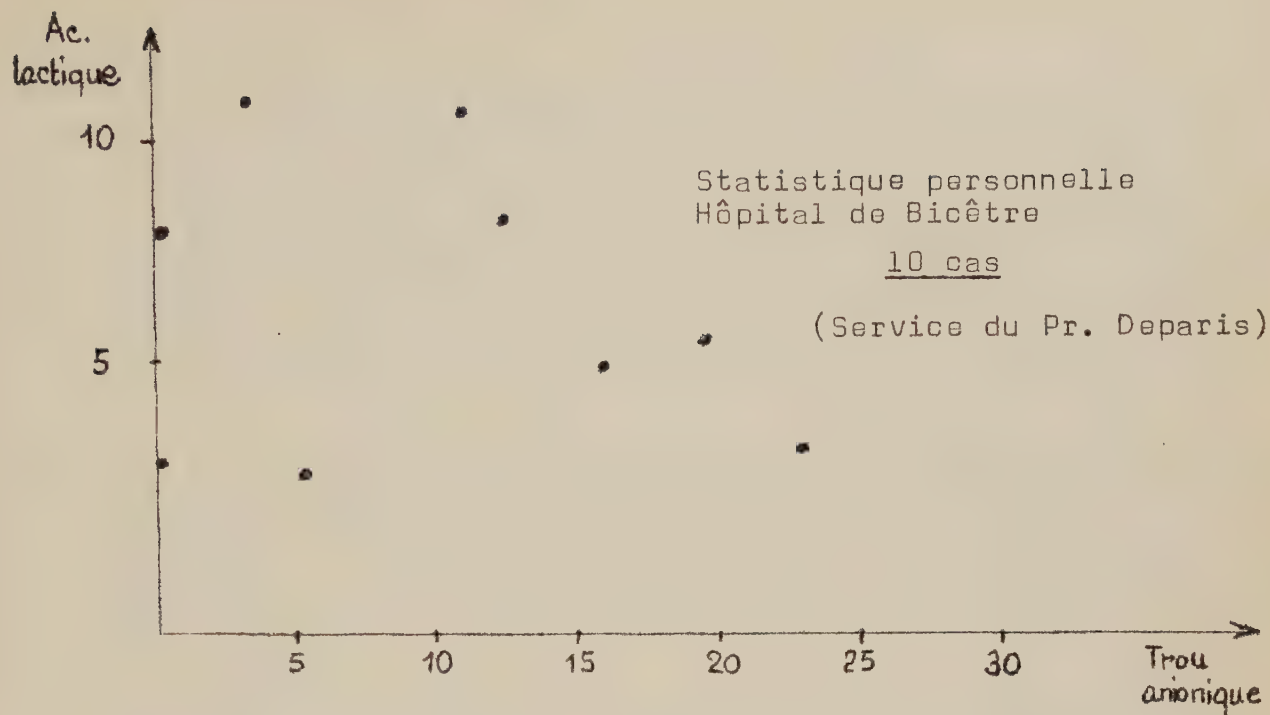
Si la baisse des bicarbonates paraît constante dans les états d'hyperlactacidémie, aussi bien en reprenant les chiffres de Claude Bernard que les chiffres personnels, on ne retrouve pas de relation entre le taux d'acide lactique et le taux de bicarbonates sanguins, comme on peut le voir sur les graphiques précédents.

Il est intéressant de comparer par ailleurs l'importance du trou anionique à la lactacidémie. Ainsi on s'aperçoit que dans la presque totalité des cas, le trou anionique n'est pas comblé par les lactates, ni même par les lactates plus les pyruvates, c'est souligner ainsi la participation non exclusive des lactates dans ces états d'acidose. Nous avons vu précédemment que l'élévation fréquente de l'azotémie témoigne d'une participation rénale certaine.

Sexe Age	Lactates	Pyruvates	L + P	Trou anionique	Azotémie
F 54	7,7	0,5	8,2	0	0,28
H 69	3,3	0,4	3,7	5	0,32
H 55	6,8	-	-	19	1,20
H 65	8	0,6	8,6	12,6	0,56
H 66	4,5	0,32	4,82	23,3	0,50
F 38	11,7	0,57	12,27	2,4	1,40
H 73	5,6	0,55	6,15	16	0,50
H 69	3,3	0,30	3,63	0	0,15
H 60	11,6	0,55	12,15	12,2	0,40
H 39	15,4	1,12	16,52	17,2	0,53

Les résultats sont exprimés en mEq/l, l'urée sanguine en g/l.

En reprenant sur un graphique les données de ce tableau, on peut voir qu'il n'existe aucune relation entre l'importance de l'acidose et la valeur du trou anionique. Ces résultats sont conformes à ceux obtenus par LISSAC et AMSTUTZ à l'hôpital Claude Bernard en 1966, comme on peut le voir sur le graphique suivant.



en ordonnée, le taux d'acide lactique, exprimé en mEq/l
en abscisse, le trou anionique, exprimé en mEq/l

S'il existe quelques différences entre ces résultats, si à Claude Bernard le trou anionique est toujours supérieur à 14 mEq/l, alors que dans les observations personnelles il est parfois inexistant, si à Claude Bernard les points obtenus paraissent moins dispersés, il n'en demeure pas moins qu'il n'existe aucune relation entre le taux de lactates sanguins et le trou anionique.

Enfin, on peut pour tous les malades de notre série calculer l'excès de lactates selon la formule proposée par HUCKABEE et comparer ces résultats à la PO_2 , l'excès de lactates étant d'après cet auteur caractéristique des hyperlactacidémies par hypoxie.

Sexe Age	Lactates	Pyruvates	Excès de Lactate	PO_2
F 54	7,7	0,50	6	35
H 69	3,3	0,40	1,55	48
H 55	6,8	-	-	91
H 65	8	0,60	5,38	48
H 66	4,5	0,35	3	145 1°)
F 38	11,7	0,55	9,4	58
H 73	5,6	0,55	3,3	60
H 69	3,3	0,30	2	90
H 60	11,6	0,55	9,2	55
H 39	15,4	1,12	10,5	65

1°) malade sous respiration assistée

Lactates, pyruvates et XL sont exprimés en mEq/l

La PO_2 est exprimée en mm de mercure

Il ressort de ce tableau plusieurs points :

1- L'excès de lactate le plus important a été observé chez les malades 4, 9 et 10 qui présentaient respectivement une PO_2 à 58, 55 et 65 mm Hg.

2- Les trois autres chiffres élevés de cet excès de lactate (3,3 - 5,38 et 6) ont été obtenus pour des PO_2 relativement encore basses (60, 48 et 35 mm Hg). Chez le premier de ces trois malades, on a vu au cours de l'évolution, l'excès de lactate se réduire de 3,3 à 1 mEq/l pendant que la PO_2 passait de 60 à 130 mm Hg, ce qui prouve bien le rôle de l'hypoxie dans la genèse des acidoses lactiques. Cet excès de lactates est donc bien caractéristique des hyperlactacidémies avec hypoxie, que celles-ci soient d'origine circulatoires ou respiratoires. Cependant, si l'on se souvient qu'HUCKABEE lui-même a démontré qu'une hypoxie n'augmente pas le taux de lactate ou de pyruvate si la PO_2 reste supérieure à 32 mm Hg, il faut bien admettre que l'excès de lactates est dû dans les hyperlactacidémies, d'une part à l'hypoxie, mais d'autre part à un autre facteur qui se révèle souvent être une nécrose cellulaire hépatique ou une néphropathie intersticielle.

Si les variations de l'ionogramme sanguin, en dehors de la baisse pratiquement constante des bicarbonates, ne peuvent être retenues comme caractéristiques, il faut signaler la fréquence d'une hyperphosphorémie avec calcémie normale, rapportées par TRANQUADA. Le dosage du phosphore et du calcium n'a été pratiqués dans aucune des dix observations personnelles.

Restent enfin à considérer les modifications de la glycémie, exprimée dans le tableau suivant en g/l :

Sexe	F 54	H 69	H 55	H 65	H 66	F 38	H 73	H 69	H 60	H 39
Glycémie	3,92	2,34	10,8	2,16	1,25	1,15	1,22	1,36	2,30	0,65

Un fait remarquable ressort de ce tableau, tous les chiffres de glycémie sont supérieurs à la normale, excepté le dernier malade, et parmi ces dix malades, trois diabétiques connus. Le troisième était un coma diabétique avec glycémie et glycosurie importantes, mais cétonurie modérée, aspect particulier à l'acidose lactique, en accord avec les travaux de TRANQUADA.

Ainsi on peut schématiser le tableau de l'hyperlactacidémie par les quatre signes suivants :

- 1°) Lactacidémie supérieure à 7 mEq/l
- 2°) Acidose métabolique sans hyperchlorémie
- 3°) Trou anionique plus ou moins compensé par l'acide lactique et l'acide pyruvique
- 4°) Hyperglycémie sans cétonurie.

Une fois le diagnostic clinique évoqué, confirmé par les dosages biologiques, quelles sont actuellement les possibilités thérapeutiques offertes au Médecin pour traiter ces états gravissimes ?

TRAITEMENT DES HYPERLACTACIDEMIES

Une fois le diagnostic posé, il faut entreprendre le traitement dans les plus brefs délais, car l'affection est d'évolution très rapide et encore très souvent fatale.

1°) Correction de l'anoxie tissulaire

- L'oxygénothérapie simple par masque ou par sonde nasale est souvent insuffisante, et il faut avoir recours à la ventilation artificielle, voire même à l'oxygénothérapie hyperbare.

- Une erreur à éviter, il ne faut pas hyperventiler ces malades, car on l'a vu, l'hyperventilation peut être un facteur d'hyperlactacidémie.

2°) Correction du collapsus cardio-vasculaire

On utilisera exclusivement sang, plasma, corticoïdes, à l'exclusion des drogues vaso-pressives (Adrénaline, Métaraminol) qui par la vaso-constriction qu'elles produisent favorisent l'anoxie et l'acidose lactique.

3°) Correction de l'acidose métabolique

On utilisera les produits alcalinisants, les perfusions intra-veineuses de bicarbonate de sodium restant la meilleure thérapeutique, à effet cependant modeste et transitoire.

On pourra également utiliser le THAM, voire même les lactates de soude, l'ion lactate n'ayant pas de rapport avec l'acidose produite par la dissociation de l'acide lactique,

cependant en ce qui concerne l'utilisation du lactate de soude, certains auteurs la déconseillent. Cette thérapeutique alcalinisante ayant pour but de maintenir le pH dans des limites compatibles avec la vie.

Par ailleurs, pour lutter contre l'acidose on peut également utiliser les méthodes d'épuration extra-rénale par dialyse péritonéale ou rein artificiel. Les cas traités par ces méthodes et rapportés dans la littérature sont peu nombreux. DEROT et Collaborateurs rapportent une observation d'hémodialyse chez une malade en collapsus et en anurie. Une épuration de 6 heures avec des bains préparés spécialement et plus alcalins que normalement, n'apporte pratiquement aucune correction de l'acidose.

Une autre observation est rapportée par MINTZ et Collaborateurs du Columbia General Hospital de Washington. Il s'agissait d'un diabète traité par la Phenformine chez une femme de 45 ans, dont le diabète était résistant à l'Insuline. Au 9ème jour du traitement, apparition d'une acidose lactique, d'un collapsus cardio-vasculaire et chute de la diurèse. Devant l'absence de correction de l'acidose malgré le bicarbonate et devant une hyperhydratation consécutive à une erreur thérapeutique, une hémodialyse par rein de COIL est entreprise. L'évolution de la réserve alcaline au cours des 6 heures de dialyse est assez remarquable, de même que le taux de lactate sanguin, comme le montre le tableau suivant :

	Temps 0	3 H	5 H
R.A.	14,4 mEq	21,2 mEq	22,5 mEq/l
Lactate	910 mg /l		540 mg /l
Pyruvate	48 mg /l		30 mg /l
K	5,3 mEq/l		3,6 mEq/l
Urée	0,88 g /l		0,36 g /l

Par ailleurs, en une heure de dialyse, cette femme qui présentait de gros troubles de la conscience avait pratiquement récupéré un comportement normal.

Cependant, l'évolution de cette malade a été fatale au 9ème jour d'évolution. A la vérification anatomique on a mis en évidence un infarctus du myocarde récent, des foyers de nécrose hépatique et des lésions rénales à type de néphrite interstitielle avec nécrose capsulaire.

Au total, le traitement de l'acidose lactique par épuration extra-rénale semble très encourageant, d'autant que dans l'observation de MINTZ et Collaborateurs cette acidose restait rebelle au traitement symptomatique alcalinisant.

4°) Le traitement spécifique

Enfin TRANQUADA a proposé un traitement nouveau, traitement dont l'efficacité a été remarquable chez un des cinq malades traités par cette méthode, par contre les autres malades ont succombé malgré tout.

Elle consiste en l'injection par voie intra-veineuse de bleu de Méthylène à raison de 5 mgr/kg. On l'utilise dilué dans du sérum physiologique ou dans un soluté alcalin (bicarbonate de sodium ou THAM). LE bleu de Méthylène est un agent oxydant qui agit comme accepteur d'ions H^+ , permettant ainsi la transformation du NADH en NAD et facilitant la transformation de l'acide lactique en acide pyruvique métabolisable.

Au total actuellement, le traitement de l'acidose lactique est encore mal codifié, mais cela tient au fait de l'extrême rareté de ce syndrome. Le traitement reste encore généralement symptomatique permettant dans de rares cas privilégiés de passer un cap difficile en attendant que les tissus mis dans de meilleures conditions reprennent un métabolisme normal, arrêtant par là même la production d'acide lactique en excès.

ACIDOSE LACTIQUE ET HYPERLACTACIDEMIE

DONNEES GENERALES

Dès l'introduction nous avons vu qu'il était difficile de distinguer une limite franche entre acidose lactique et hyperlactacidémie, l'acidose lactique s'accompagne d'une lactacidémie égale ou supérieure à 7 mEq/l et d'un effondrement du pH, ce dernier critère étant le plus fragile car un des taux le plus élevé des lactates sanguins dans ces dix observations personnelles s'accompagne d'un pH alcalin, le terme d'hyperlactacidémie n'impliquant lui, qu'une augmentation du taux des lactates. En effet, s'il semble possible de parler d'acidose vraie chez le diabétique qui fait une "acidose lactique", la terminologie d'acidose devient beaucoup plus sujette à caution chez certains malades qui présentent des troubles divers de l'équilibre acide-base. Ainsi devant une élévation des lactates très importante, même supérieure à 7 mEq/l, il est impossible de faire la différence entre une hyperlactacidémie primaire avec hyperventilation compensatrice et alcalose et une hyperlactacidémie secondaire à une hypocapnie ; c'est pourquoi tout au long de cet exposé on a pu employer indistinctement les termes d'acidose lactique et d'hyperlactacidémie.

En dehors de ce petit problème de terminologie, un fait est à mettre en exergue, c'est l'extrême gravité de cette affection, si l'on se souvient que TRANQUADA rapporte 39 décès sur 46 malades que AZERAD rapporte 7 décès sur 7 malades, que parmi les six cas graves relevés dans les dix observations personnelles on retrouve quatre décès.

Bien que l'acidose lactique reste une affection relativement rare, environ 1 % du recrutement d'un service de Réanimation polyvalente comme celui de l'hôpital de Bicêtre, il est très important de mettre en oeuvre immédiatement le traitement, condition nécessaire pour espérer une guérison totale des malades, comme on l'a vu dans l'observation n°1.

Lorsque le traitement est entrepris plus tardivement, et le délai est difficile à chiffrer, mais il semble que dès l'apparition du coma il soit déjà trop tard, l'acidose est alors rebelle au traitement classique habituel : alcalinisation par voie I.V. et ventilation artificielle, le collapsus qui apparaît alors souvent est également rebelle aux vasopresseurs et aux corticoïdes, actuellement, mais l'expérience est alors trop réduite pour que l'on puisse tirer des conclusions définitives, il semble exister deux moyens thérapeutiques dont l'efficacité est plus grande, c'est l'injection I.V. à raison de 1 à 5 mg/kg de bleu de méthylène, cette technique est préconisée par TRANQUADA qui a traité cinq malades de cette façon en ayant perdu quatre, bien que tous les quatre aient présenté une diminution du taux d'acide lactique après administration de bleu de méthylène I.V. mais ayant obtenu un résultat remarquable avec le dernier qui a survécu. HUCKABEE, quant à lui, signale que le bleu de méthylène a un lien protéique très irrégulier et de ce fait une pénétration cellulaire des plus variables. La seconde méthode thérapeutique qui semble donner de bons résultats est l'épuration extra-rénale. Dans les cas décrits, traités par hémodialyse il y avait chaque fois une anurie consécutive à une défaillance circulatoire aiguë. En fait ces cas sont peu nombreux, DEROT rapportant un cas où l'hémodialyse a été totalement inefficace, MINTZ rapporte un cas d'épuration par rein de COIL où les résultats sont satisfaisants dans l'immédiat en ce qui concerne l'acidose, la

lactacidémie et les troubles de la conscience, cette malade étant décédée huit jours plus tard d'une nécrose myocardique, un autre cas est rapporté par WESTERWELT d'évolution favorable, l'hémodialyse ayant été associée à des perfusions de THAM. TRANQUADA rapporte quatre cas traités par dialyse péritonéale avec trois décès et un succès momentané, le lactate de potassium des flacons ayant été remplacé par de l'acétate.

LISSAC et AMSTUTZ au cours des "Journées de Claude Bernard" de 1966 rapportent deux cas d'acidose sévère avec choc et anurie d'évolution favorable après épuration extra-rénale, sur quatre cas traités par cette méthode. Dans les deux premiers cas, le choc, qui était un choc septicémique, avait été jugulé par des corticoïdes, alors que dans les deux autres le choc était resté rebelle à toute thérapeutique. En dehors des méthodes classiques de traitement (alcalinisation, ventilation et traitement du choc), de l'épuration extra-rénale et du Bleu de Méthylène, on se trouve actuellement très désarmé au point de vue thérapeutique, et le pronostic de la maladie étant tellement grave qu'il convient ici de citer HUCKABEE qui déclare que "n'importe quelle méthode qui semblerait théoriquement bénéfique, devrait probablement être essayée". Mais il serait bien plus satisfaisant pour l'esprit de prévenir, sinon de dépister très tôt ce syndrome. En a-t-on les moyens actuellement ?

Le dépistage précoce de l'affection est certainement possible, car l'acidose lactique présente toujours de petites particularités dans un tableau clinique donné. Tantôt il s'agit de l'installation trop rapide d'un coma chez un diabétique, tantôt il s'agit de troubles de la conscience dont l'intensité ne peut s'expliquer par l'affection considérée, ailleurs il s'agit d'une acidose particulièrement intense, avec pH et réserve alcaline effondrés, on évoque d'autant plus facilement

le diagnostic qu'il existe un "trou anionique", enfin on pourra évoquer le diagnostic devant un collapsus souvent associé à une acidose rebelle au traitement symptomatique. Devant ces faits cliniques, dont a posteriori on peut noter l'importance, il faut faire pratiquer un dosage d'acide lactique. Là on se heurte à un problème technique, le dosage de la lactacidémie reste encore à l'heure actuelle un dosage complexe et surtout long, ce qui retarde d'autant la mise en oeuvre du traitement spécifique. Tels sont donc les petits signes qui permettent de faire le diagnostic. Mais peut-on prévenir cette affection ? la réponse est évidemment non si on se souvient de la variété des affections pouvant entraîner une acidose lactique, mais parmi toutes ces affections une place particulière doit être laissée au diabète.

Si l'on a vu que la Phenformine à elle seule ne pouvait entraîner une acidose lactique, il n'en reste pas moins vrai que de nombreux cas sont décrits dans la littérature d'acidose lactique dite "à la Phenformine" dans lesquels on retrouve une autre cause (intervention chirurgicale, collapsus, cirrhose, infections pulmonaires aiguës ...); Dans ces circonstances l'arrêt du traitement par la Phenformine et son relais par l'Insuline devrait diminuer la fréquence des accidents de ce genre. Mais le diabétique est un cas particulier et l'on ne voit pas très bien comment on pourrait prévoir et a fortiori prévenir une acidose lactique dans des circonstances cliniques aussi diverses. C'est donc en fin de compte la rapidité du diagnostic et de la mise en oeuvre du traitement qui vont permettre d'évaluer le pronostic. Sans traitement spécifique actuellement efficace, avec un traitement symptomatique le plus souvent insuffisant, l'acidose lactique demeure une affection gravissime d'évolution encore le plus souvent mortelle.

On l'observe dans des circonstances cliniques très variées, ce qui en rend le diagnostic encore plus difficile et le pronostic encore plus grave. Les signes cliniques de cette affection ne sont pas constants et encore moins spécifiques, les troubles de la conscience sont pratiquement constants ainsi que les troubles respiratoires, cependant la respiration de type KUSSMAUL n'est pas retrouvée dans la majorité des cas contrairement aux données classiques.

Il faut souligner enfin le rôle déterminant de l'anoxie tissulaire qu'elle soit d'origine respiratoire ou circulatoire, rôle déterminant aussi bien dans la genèse de cette affection que dans son pronostic, en effet, le collapsus semble être l'élément majeur qu'il faut traiter en urgence afin que les autres moyens thérapeutiques puissent être mis en oeuvre et s'avérer efficaces une fois le collapsus ou l'hypoxie supprimés. Donc on peut conclure que l'acidose lactique, c'est à dire un taux de lactacidémie supérieur à 7 mEq/l, représente un syndrome d'acidose métabolique gravissime dans la majorité des cas et non dans tous les cas si l'on se rappelle les chiffres record de lactacidémie observés au cours des états d'hyperventilation et s'accompagnant d'alcalose, acidose métabolique provoquée par l'accumulation intra et extra-cellulaire d'acide lactique. Cette accumulation étant la résultante d'une série de voies convergentes en tête desquels vient l'hypoxémie, voies qui prises isolément n'entraînent la plupart du temps aucune perturbation de l'équilibre acide-base, mais qui se renforcent les unes les autres aboutissant à des perturbations biologiques majeures, le tout associé faisant la gravité de cette affection.

C O N C L U S I O N

L'acidose lactique représente une complication rare, mais néanmoins gravissime de très nombreuses affections dont le facteur commun est une hypoxie importante, qu'elle soit d'origine circulatoire ou respiratoire. On évoquera ce diagnostic devant un trouble de la conscience, souvent un coma, d'autant plus évocateur qu'il apparaît chez un diabétique traité par la phenformine, un collapsus cardio-vasculaire, une atteinte rénale ou hépatique et une acidose métabolique majeure, mais seul le dosage de la lactacidémie affirmera le diagnostic et imposera un traitement d'urgence, réduire le collapsus, lutter contre l'hypoxie et corriger l'acidose. Ces trois gestes accomplis, il reste actuellement une thérapeutique à envisager, c'est l'injection I.V. de bleu de méthylène, mais cette méthode est trop récente et n'a pas encore fait toutes les preuves de son efficacité. Enfin l'évolution est la plupart du temps fatale malgré le traitement ; les seuls cas de guérison sont ceux où le diagnostic est fait précocément et le traitement institué immédiatement, ailleurs l'évolution se fait vers la mort dans plus de 75 % des cas.

VU : LE PRESIDENT

Signé DEPARIS

VU : LE DOYEN

Signé : BROUET

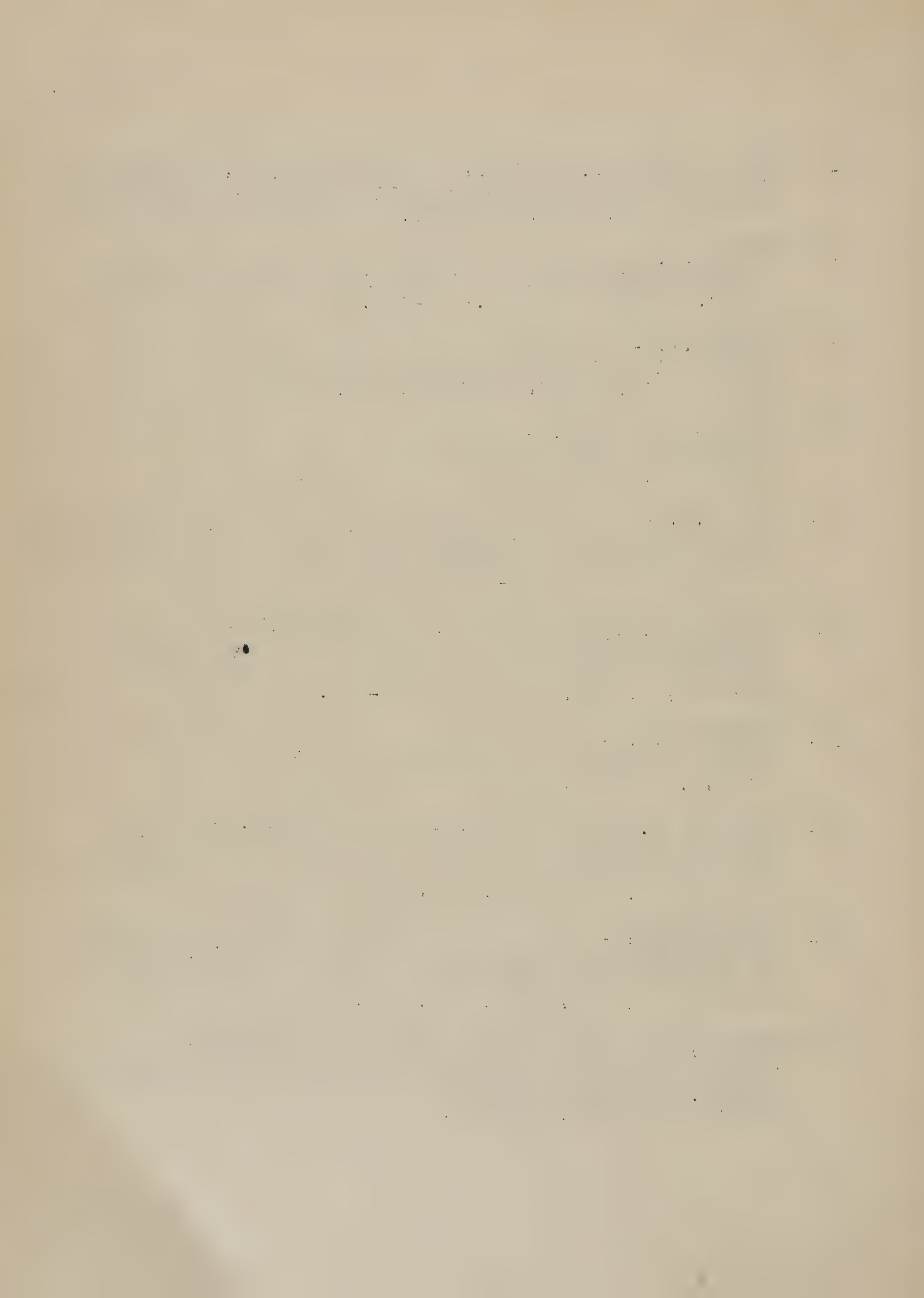
VU et Permis
d'Imprimer. -
Le RECTEUR

Signé : MALLET

B I B L I O G R A P H I E

- 1- ANDREW CORONATO M.D., ALLAN B. COHEN M.D. -
"Lactic acidosis secondary to Pernicious anemia"
Ann. Int. Med. 1969, 70, 77.
- 2- ASSAN R., SOUCHAL B., AUBERT Ph, TCHOBROUTSKY G., DEROT M. -
"Comas métaboliques non acido-cétosique chez les diabétiques"
Presse Méd. 1969, 77, 787.
- 3- AZERAD E., LUBETSKI S. -
"Le traitement du diabète par la Phényl-ethyl-giguanide"
Sem. des Hop. 1966, 42, 3192.
- 3 bis- AZERAD E., LUBETSKI-S., DUPREY J., FRIEDLER D. -
"L'acidose lactique chez des diabétiques, à propos de
7 observations"
Presse Méd. 1969, 77, 1705.
- 4- BARKER S.B., SUMMERSON W.H. -
"The colorimetric determination of lactic acid in biological material"
J. Biol. Chem. 1941, 138, 534-554.
- 5- BERNIER G.M., MILLER M., SPINGATE -
"Lactic acidosis and Phenformine hydrochloride"
J.A.M.A. 1963, 194, 165-168.
- 5 bis- BERTRAND C.M., DUWOOS H. -
"Syndrome musculaire à l'effort, révélateur d'un début
d'intoxication par l'acide lactique endogène, consécutif
à l'administration de Phenformine"
Ann. d'Endoc. 1969, 30, n° 4, 570-576.
- 6- BRODER G., WEIL M.H. -
"Excess lactate : an index of reversibility of shock in
human patient"
Science 1964, 143, 1457.

- 7- BRUN J., REVOL A., BIOT M., PERRIN FAYOLLE M., GARDERE J. -
"La lactacidémie au cours de l'insuffisance respiratoire"
Marseille Méd. 1963, 11, 1067.
- 8- CEPHALO R.C. -
"Hyperlactacidemia in patients with septic abortions"
Obstet. Gynec. 1964, 24, 170-177.
- 9- CLAUSEN S.W. -
"Anhydremic acidosis due to lactic acid"
Amer. J. Dis. Child. 1925, 29, 761.
- 10- COHEN A.L. et coll. -
"Congenital lactic acidosis"
Prensa Med. Argent. 1967, 54, 1648-52.
- 11- CRAIG J.W. -
"Influence of Phenyl-ethyl-biguanide on lactic, pyruvic
and citric acids in diabetic patients"
Diabetes 1960, 9, 186-193.
- 12- CUBBERLEY P.T., POLSTER SHA, SCHULMAN Sh.L -
"Lactic acidosis and death after the treatment of
obesity by fasting".
New-Engl. J. Med. 1965, 12, 628-629.
- 13- DANOWSKI T.S. -
"Lactic acidosis in diabetes mellitus"
J.A.M.A. 1964, 1, 169.
- 14- DAUGHADAY W.H., LIPICKY R.J., RASINSKI D.C. -
"Lactic acidosis as a cause of non Ketotic acidosis in
diabetic patients"
New Engl. J. Med. 1962, 267, 1010-1014.
- 15- DAVIDSON M.B. -
"Phenformin, hypoglycemia and lactic acidosis. Report
of attempted suicide"
New Engl. J. Med. 1966, 275, 886.
- 16- DERRY G., Mme ANZIANI, Mme CHERRIER, LAURENT J. -
"Etude de la lactacidémie à jeun chez le diabétique traité
par NN. dimethyl diguanide"
Le diabète, 1964, 12, 239.



- 17- DEROT M., ASSAN R., ROSSELIN G., REYNIER J., TCHOBRUTSKY G. -
"L'acidose lactique"
Presse Med. 1965, 73, 1269-74.
- 18- DOMONKOS J. -
Arch. Biochem. 1961, 95, 138.
- 19- DOSSETOR J.B., ZBOROWSKI D., DIXON H.B., PARE SAP -
"Hyperlactacidemia due to hyperventilation : use of
CO₂ inhalation"
Ann. New York Acad. Sc. 1965, 119, 1153-64.
- 20- DRURY D.R., WICK A.N., MORITA T.N. -
"Métabolism of lactic acid in extra-hepatic tissues"
Am. J. Physiol. 1963, 205, 971-76.
- 21- EICHENHOLZ A., MULHAUSEN R.O., ANDERSON W.E., MAC DONALD F.M. -
"Primary hypocapnia : a cause of metabolic acidosis"
J. Appl. Physiol. 1962, 17, 283.
- 22- ELDRIDGE F. -
"Blood lactate and pyruvate in pulmonary insufficiency"
New Engl. J. Med. 1966, 274, 878-82.
- 23- ERICKSON R.J. -
"Familial infantile lactic acidosis"
J. Pediatrics 1965, 1004-1016.
- 24- EWY G.A., PABICO R.C., MAHER J.F., MINTZ D.H. -
"Lactic acidosis associated with Phenformin therapy and
localised tissue hypoxia. Report of a case treated by
hemodialysis"
Ann. Int. Med. 1963, 59, 878.
- 25- FAJANS S.S., MOORHOUSE J.A., DOORENBOS H., LOUIS L.H.
CONN J.W. -
"Metabolic effects of Phenylethylbiguanide in normal
subjects and in diabetic patients"
Diabetes 1960, 9, 194-201
- 26- FELTZ J.M., CHAIKOFF I.L., OSLAN M.J. -
"Insulin and the fate of lactate in the diabetic liver"
J. Biol. Chem. 1951, 191, 683-692.

- 27- FIELD M., BLOCK J.B., LEVIN R., RALL D.P. -
"Significance of blood lactate elevation among patients
with acute leukemia and other neoplastic proliferatives
desorders"
Amer. J. Med. 1966, 40, 528-547.
- 27 bis- FIELD M., BLOCK J.B., RALL D.P. -
"Lactic acidosis in acute leukemia"
Clin. Res. 1963, 11, 193.
- 28- FLEISCHER W.R. et coll ...
"Lactic acid acidosis and "excesslactate" as yardsticks of
irreversible tissue damage"
Verh. Deutch. Ges. Path. 1965, 49, 287-295.
- 29- FREYCON F. -
"Congenital lactic acidosis"
Pediatric. 1965, 20, 749-751.
- 30- DEWERS W., DOWDLE E. -
Clin. Sci. 1963, 25, 343.
- 31- GOLDMAN H.I. et Coll.
"Acidosis in premature infant due to lactic acid"
Pediatrics 1961, 27, 921-29.
- 32- GOTTLIEB A., DUBERSTEIN G., GELLER A. -
"Phenformin acidosis"
New England. J. Med. 1962, 267, 806.
- 33- GREENE N.M., TALNER N.S. -
"Blood lactate, pyruvate and lactate-pyruvate ratios in
congenital heart disease"
New England. J. Med. 1964, 270, 1331-36.
- 34- GUTTLER F., PETERSEN F.B., KJELDSEN K. -
"The influence of Phenformin on blood lactate in normal
and diabetic subjects during exercise"
Diabetes 1963, 12, 420-23.
- 35- HARRIS P., BATEMAN M., GLOSTER J. -
"Relations between the cardio-respiratory effects of
exercise and the arterial concentration of lactate and
pyruvate in patients with rhumatic heart disease"
Clin. Sci. 1962, 23, 3331

- 36- HARTMAN J. -
"Congenital chronic lactic acidosis"
J. Pediatr. 1961, 61, 165.
- 37- HOWELL R.R., ASTON D., WYNGAARDEN J.B. -
"Lipid carbohydrate and purine abnormalities in Von Gierke's disease".
J. Clin. Invest. 1969, 39, 997-98.
- 38- HUCKABEE W.E. -
"Control of concentration in gradients of pyruvate and lactate across cell membranes in blood"
J. Appl. Physiol. 1956, 9, 163-170.
- 39- HUCKABEE W.E. -
"Abnormal resting blood lactate"
"I Significance of hyperlactatemia in hospitalised patients"
Am. J. Med. 1961, 30, 833-840.
"II Lactic blood acidosis"
Am. J. Med. 1961, 30, 840-848.
- 40- HUCKABEE W.E. -
"Relationship of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism".
I- Effects of infusion of pyruvate or glucose and of hyperventilation".
J. Clin. Invest. 1958, 37, 244-254.
II- Effects of breathing low oxygen gases"
J. Clin. Invest. 1958, 37, 264-271.
III- Local tissue components of total O_2 debt"
Am. J. Physiol. 1959, 196, 253-260.
IV- Coronary adequacy"
Am. J. Physiol. 1961, 200, 1169-76.
- 41- JAMPOLL M.L. -
"Lactic acidosis"
New York. Journ. Med. 1965, 65, 2593-97.
- 42- JOHNSON H.K., WATERHOUSE C. -
"Lactic acidosis and Phenformin report of 2 successfully treated patients"
Arch. Intern. Med. 1968, 122, 367.

- 43- JOHNSON H.K., WATERHOUSE C. -
"Relationship of alcohol and hyperlactatemia in diabetic subjects treated with Phenformin"
Am. J. Med. 1968, 45, 98.
- 44- JURGESEN J.C. -
"Dialysis for lactic acidosis"
New England, Journ. Med. 1968, 278, 1350.
- 45- KATZMAN R., WILLEE C.A., BEECHER H.K. -
Amer. J. Physiol. 1953, 172, 317.
- 46- KRALL L.P., REES S.B. -
"Lacticacidemia as a complication of peripheral vascular failure in diabetic acidosis"
Diabetes 1963, 12, 369.
- 47- LARCHER J., LASAGNA L. -
"Phenformin and lactic acidosis"
Clin. Pharmacol. Therap. 1966, 7, 477.
- 48- LANG E.P. -
"Observation on lactic acid, total CO₂ and PH of venous blood during recovery from severe exercise"
Amer. J. Physiol. 1934, 107, 687.
- 49- LAZARUS S.S., BRADSHAW M., VOLK B.W. -
"Toxic nephrosis in rabbits caused by hypoglycemic biguanide, Phenformin"
Diabetes. 1960, 9, 118-125.
- 50- LEGRAIN M., ASSAN R. -
"L'acidose lactique post-opératoire"
Société Française d'Anesthésie 11-XII-65
- 51- LABEL B.S., WRENSHALL G.A. -
"On the nature and treatment of diabetes"
Excepta Medica Foundation 1965, 545-557.
- 52- LEPLA W. et coll. -
"Irreversible lactic acidosis in acute liver necrosis"
Verh. Deutsch. Ges. in. Med. 1967, 73, 259-264.
- 53- LISSAC J., AMSTUTZ Ph. -
"L'acidose lactique"
Journ. Rean. Neuro-resp. Hop. Claude-Bernard 30-IX, 1-X-1966

- 54- LITWIN M.S. et coll.
"Acidosis and lactacidemia in extra corporal circulation"
Amer. Surgery, 1959, 149, 188-199.
- 55- LOENTZEN F.V. -
"Lactic acid in blood after various combinations of
exercise and hypoxia"
J. Appl. Physiol. 1962, 17, 661-664.
- 56- MARBLE A. -
"Phenformin and Keto-acidosis"
Diabetes, 1961, 10, 321.
- 57- MASON H.M., SLY G.E. -
"Blood lactic acid in liver glycogene disease"
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1923, 21, 449.
- 58- MENGIS C.L. -
"Lactic acid acidemia and Phenformin"
Rocky Mountains Med. J. 1964, 61, 39.
- 59- MONTANI S...
"Lactic acidosis of the cerebrospinal fluid in bacterial
meningitis"
Schweizerz. Med. Wschr. 1964, 94, 1552.
- 60- OBSON R.E. -
"Excess lactate and anaerobiosis"
Ann. Int. Med. 1953, 59, 960.
- 60 bis- PASTOA J., GRIMAUD Ch., HEUILLET G., HALBWACHS C.,
ARDISSON S.L. -
"La lactacidemie chez l'insuffisant respiratoire au repos"
"Presse Méd. 1966, 74, 1671.
- 61- PEARSON O.H., HSIEH C.K., DUTOIT C.H., HASTINGS A.B. -
"Metabolism of cardiac muscle : utilization of C 14 labeled
pyruvate and acetate in diabetic rat heart and diaphragm"
Amer. J. Physiol. 1949, 158, 261-268.
- 62- PENMAN R.W.B. -
"Blood lactate levels and some blood acid-base changes in
respiratory failure and their significance in oxygene induced
respiratory depression".
Clin. Science, 1962, 13, 5-12.

- 63- PERETZ DI, SCOTT H.M., DUFF J., SOSSETOR J.B., MAC LEAN L.D.,
MAC GREGOR M. -
"The significance of lacticacidemia in the schock syndrom"
Ann. New York Acad. Sc. 1965, 119, 1133-41.
- 64- PERRET Cl, ENRICO J.F., MONTANI S., PAPPALARDO G. -
"The role of liver necrosis in the pathogenesis of
"spontaneous" lactic acidosis".
Schweiz Med. Wochenschrift, 1967, 97, 666 et 702.
- 65- PERRET C.L., HOPF M.A., FREI J. -
"Spontaneous lactic acidosis"
Helvet. Med. Acta. 1966, 33, 14-19.
- 66- PHILIPPSON E.A., SPROULE B.J. -
"Clinical significance of elevated blood lactate"
Canad. Med. Assoc. J. 1965, 92, 1334.
- 67- POTTON F., GIBAUD A., SANIN J., COING, MONTAGNON -
"Etude clinique de la lactacidémie dans le diabète.
Influences thérapeutiques".
Journ. Med. Lyon. 1967, 48, 199.
- 68- PROCTOR D.W., STOWERS J.M. -
"Fatal lactic acidosis after an overdose of Phenformine"
Brit. Med. Journ. 1967, 4, 216.
- 69- ROSENBERG J.C., RIESH B.F. -
"An enzymatic spectrophotometric détermination of pyruvic
and lactic acid in blood. Methodologic aspects"
Clin. Chem. 1966, 12, 299.
- 70- RUGGLES T.N. et coll. -
"Effect of Phenformin on the elevated blood lactic acid
produced by hypoxia in normal and diabetic rats"
Ann. N. Y. Acad. Sci. 1968, 148, 662.
- 71- SCHEERER P.P., PIERRE R.V., SCHWARTZ D.L., LINMANN J.W. -
"Reed Steinberg cell leukemia and lactic acidosis : unusual
manifestation of Hodgkin's disease"
New England J. Med. 1964, 270, 274-278.
- 72- SCHULLER E. -
"L'acidose lactique"
Presse Médicale, 1963, 71, 2635-2637.

- 73- SCHWARTZ W.B., WATERS W.C. -
"Lactate veinous bicarbonate"
Am. J. Med. 1962, 32, 831-833.
- 74- SHEPARSON C.R., CHRISTOPHER J.G., MILLER M. -
"Effects of Phenethylbiguanide on blood lactate levels
following exercise"
J. Lab. Clin. Med. 1962, 60, 1018.
- 75- SHUBIN H., WEIL M.H. -
"Acute elevation of serum transaminase and lactic deshydro-
genase during circulatory shock".
Am. J. Cardiol. 1963, 11, 327.
- 76- SCLBERSCHMIDT M. et Coll.. -
"Circulatory effects of acute lactic acidosis in dogs prior
to and after hemorrhage"
Amer. Journ. Surg. 1966, 112, 175-182.
- 77- SPROULE B.J., PHILLIPSON E.A., COUVES C.M., BROWNLEE R.T. -
"Acute pulmonary hypertension in idiopathic lactic acidosis"
Canad. Med. Assoc. J. 1966, 94, 141-143.
- 78- STEINER D.F., WILLIAMS R.H. -
"Effect of biguanides upon respiratory Enzymes"
Clin. Res. 1958, 6, 55.
- 79- STROHMEYER G. et Col.. -
"Lactic acidosis with excess lactate in diabetes mellitus"
Deutsch. Med. Wschi. 1965, 90, 2238, 2240.
- 80- TOLSTOI E., LOEBEL R.O., LEVINE S.Z., RICHARDSON H.B. -
"The Production of lactic acid in diabetes following the
administration of Insulin"
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1923, 21, 449.
- 81- TRANQUADA R.E., GRANT W.U., PETERSON Ch.R.
"Lactic acidosis"
Arch. Int. Med. 1966, 117, 192-202.
- 82- TRANQUADA R.E., BERSTEIN S., GRANT W.J. -
"Intravenous methylene blue in the therapy of lactic
acidosis"
Arch. Int. Med. 1964, 114, 13-25.

- 83- TRANQUADA R.E., KLEEMAN C., BROWN J. -
"Some effects of Phenyl ethyl biguanide on human hepatic metabolism as measured by hepatic vein catheterization"
Diabetes 1960, 9, 207.
- 84- TRANQUADA R.E., BERSTEIN S., MARTIN H.E. -
"Irreversible lactic acidosis associated with Phenformin therapy" (report of three cases)
J.A.M.A. 1963, 184, 159-168.
- 85- TUGAYE T., RENDU Ch., DEUIL R. -
"Coma avec acidose lactique chez un diabétique traité par la Phényl éthyl biguanide".
Cahiers collège Med. Hôp. Paris, 1968, 9, 1055-1057.
- 85 bis - TYBEGACHEIN J.M., WILLIAMS R.H. -
"Metabolic effects of Phenylethylbiguanide. A new hypoglycemic compound".
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1957, 96, 29.
- 86- WALKER R.S., LINTON A.L. -
"Phényl ethyl biguanide. Dangerous side effect".
Brit. Med. J. 1959, 2, 1005-1006.
- 87- WALKER R.S., LINTON A.L., THOMPSON W.S.T. -
"Mode of action and side effects of Phenformin hydrochloride"
Brit. Med. J. 1960, 2, 1567-1569.
- 88- WALKER R.S., HANNAH R. -
"Experience with Phenformin"
Diabetes, 1961, 10, 275-279.
- 89- WALTON W., SHREEVE M.D., De MEUTTER R.C. -
"Diabetes, Insulin, Tolbutamide and glucose load in the degradation of C 14 labeled lactate and pyruvate"
Diabetes, 1964, 13, 615-621.
- 90- WATERS W.C., HALL S.D., SCHWARTZ W.B. -
"Spontaneous lactic acidosis : The nature of acid-base disturbance and considerations in diagnosis and management"
Am. J. Med. 1963, 35, 781-793.
- 91- WATKINS P.S., SMITH J.S., FITZGERALD M.D., MALINS J.M. -
"Lactic acidosis in diabetes"
Brit. Med. J. 1969, 1, 744-747.

- 92- WESTERWELT F.B. et coll. -
"Severe lactic acidosis succesfully treated with THAM
and hemodialysis".
Clin. Research. 1965, 13, 55.
- 93- WESTERWELT F.B., OWEN J., HORNBAKER, SORSURAH -
"Lactic acidosis. A case treated with THAM and hemodialysis"
Virginia Med. Monthly 1966, 93, 251.
- 94- WILDENTHAL K. et coll. -
"Effects of acute lactic acidosis on left ventricular
performance".
Amer. Journ. Physiol. 1968, 214, 1352-59.
- 95- WORSLEY H.E., BROOKFIELD L.W., ELWOOD J.S., NOBLE R.L.,
TAYLOR W.H. -
"Lactic acidosis with necrotizing encephalopathy in two
sibs".
Arch. Dis. Childhood, 1965, 40, 492-501.
- 96- YOUNG J.M., ARMANINO L.P. -
"Lactic acidosis and Phenformin intoxication"
California Med. 1965, 103, 198.

